



IGNORANTIA NOCET

VOXZOGO[®] (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin Europe Ltd.

Warszawa, 05.11.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 5 listopada 2024 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie WS.423.4.2024.ZZK.EW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 30 września 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Koncepcja analizy; Kontrola jakości; Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Tworzenie strategii wyszukiwania; Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Opracowywanie wyników i wniosków; Opis ograniczeń i dyskusji; Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; Opracowywanie wyników i wniosków; Opracowanie definicji punktów końcowych; Opis ograniczeń i dyskusji; Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Tworzenie strategii wyszukiwania; Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Opis analizy statystycznej; Opracowanie definicji punktów końcowych; Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Opis metodyki zestawień wyników; Opracowywanie wyników; Opis analizy statystycznej.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Opis metodyki zestawień wyników; Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; Opis analizy statystycznej; Opracowanie definicji punktów końcowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Europe Ltd., która finansowała pracę. BioMarin International Limited jest posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i podmiotem wnioskującym. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.


Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Strategia wyszukiwania	25
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	27
3.6. Wynik przeglądu systematycznego	29
3.6.1. Opracowania wtórne	32
3.6.2. Badania pierwotne	32
3.7. Ekstrakcja danych.....	51
3.8. Ocena jakości informacji	55
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	59
4. Ocena skuteczności WOS w badaniu 111-301 oraz 111-302	66
4.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV).....	67
4.2. Z-score wzrostu do wieku.....	69
4.3. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	72

4.4. Zmiana wzrostu.....	75
4.5. Jakość życia.....	76
4.6. Biomarkery metabolizmu kości.....	83
4.7. Wiek kostny.....	84
5. Ocena skuteczności WOS w badaniu 111-206 oraz 111-208	86
5.1. Z-score wzrostu do wieku.....	88
5.2. Roczna szybkość wzrostu (AGV)	91
5.3. Zmiana wzrostu.....	94
5.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	98
5.5. Pozostałe wskaźniki wzrostu	101
5.6. Biomarkery metabolizmu kości.....	103
5.7. Wskaźniki związane ze snem.....	105
5.8. Wyniki rezonansu magnetycznego	107
5.9. Jakość życia.....	114
6. Ocena skuteczności WOS w badaniu 111-202 oraz 111-205	116
6.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)	117
6.2. Wskaźnik Z- score wzrostu	119
6.3. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	121
6.4. Biomarkery metabolizmu kości.....	123
6.5. Wiek kostny.....	124
7. Ocena skuteczności WOS – badania RWE	126

7.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)	127
7.2. Zmiana wzrostu.....	127
7.3. Z-score wzrostu do wieku.....	129
7.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	131
7.1. Masa ciała.....	132
7.2. Obwód głowy	132
8. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby.....	134
8.1. Metodyka zestawienia danych.....	134
8.1.1. Źródła danych dla naturalnego przebiegu choroby	135
8.1.2. Populacja z naturalnym przebiegiem choroby (NH).....	138
8.1.3. Metodyka porównania	143
8.2. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby – badanie 111-301 oraz 111-302.....	149
8.2.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)	150
8.2.2. Z-score wzrostu do wieku.....	152
8.2.3. Zmiana wzrostu.....	153
8.2.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	154
8.3. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby – badanie 111-206 oraz 111-208.....	156
8.3.1. Z-score wzrostu do wieku.....	157
8.3.2. Roczna szybkość wzrostu (AGV)	166
8.3.3. Zmiana wzrostu.....	167

8.3.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	176
8.4. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby – badanie 111-202 oraz 111-205.....	181
8.4.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)	181
8.4.2. Z-score wzrostu do wieku.....	183
9. Ocena bezpieczeństwa WOS w badaniu 111-301 oraz 111-302.....	185
9.1. Zgony.....	185
9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	186
9.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).....	190
9.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE).....	191
9.5. Immunogenność.....	199
10. Ocena bezpieczeństwa WOS w badaniu 111-206 oraz 111-208.....	200
10.1. Zgony.....	201
10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	201
10.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).....	203
10.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE).....	205
10.5. Immunogenność.....	214
11. Ocena bezpieczeństwa WOS w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	215
11.1. Zgony.....	216
11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	216
11.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).....	217
11.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	218

11.5. Immunogenność.....	220
12. Ocena bezpieczeństwa WOS – badanie RWE.....	222
12.1. Zdarzenia niepożądane.....	222
13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	224
13.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	225
13.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	226
13.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	230
13.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB.....	230
13.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	230
14. Ograniczenia.....	232
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	234
16. Dyskusja	244
17. Załączniki	252
	
17.2. Wyniki dla podgrup chorych z badań 111-301 i 111-302	253
17.3. Wyniki dla podgrup chorych z badań 111-202 i 111-205.....	257
17.4. Uzupełniające wyniki w kwestionariuszu QoLISSY.....	257
17.5. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne	261
17.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	263
17.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	263

17.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	265
17.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	267
17.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	269
17.10.1. Badanie 111-202, 111-205.....	269
17.10.2. Badanie 111-301, 111-302.....	272
17.10.3. Badanie 111-206, 111-208.....	275
17.10.4. Badanie Cormier-Daire 2023.....	279
17.10.5. Badanie Kunkel 2023	280
17.10.6. Badanie Allegri 2024	281
17.11. Skale oceny jakości badań	283
17.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	292
17.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	293
18. Spis tabel	295
19. Spis rysunków	304
20. Bibliografia.....	309
20.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	309
20.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	311
20.3. Pozostałe referencje bibliograficzne.....	313

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACH	achondroplazja
AchNH	grupa chorych nieleczonych z badania CLARITY
ADA	ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciwlkowe
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AGV	ang. <i>annualized growth velocity</i> – roczna szybkość wzrostu
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCOVA	analiza kowariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AP2	ang. <i>Early Access Post-Marketing Authorisation</i> – zezwolenie na wczesny dostęp do wprowadzenia do obrotu
APD	analiza problemu decyzyjnego
APLES	ang. <i>Achondroplasia Personal Life Experience Scale</i> – skala personalnej oceny życia osób z achondroplazją
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	ang. <i>body-mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSID-III	ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> – skala Bayleya dla rozwoju niemowląt i małych dzieci
CDC	ang. <i>Center for Disease Control and Prevention</i> – Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób
cGMP	cykliczny guanozyny-3',5'-monofosforan
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
CXM	ang. <i>collagen type X marker</i> – marker kolagenu typu X
EAER	ang. <i>exposure-adjusted event rates</i> – współczynnik zdarzeń skorygowany o ekspozycję
eCRF	ang. <i>electronic case report form</i> – elektroniczna karta obserwacji
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja z pełnego zestawu analiz
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
H-SDS	ang. <i>height standard deviation score</i> – wynik odchylenia standardowego wzrostu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
ISR	ang. <i>injection site reactions</i> – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
ITQoL	ang. <i>Infant Toddler Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia niemowląt i małych dzieci
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
m	całkowita liczba zdarzeń
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MesH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka
NFAH	ang. <i>near-final adult height</i> – prawie ostateczny wzrost osoby dorosłej
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>numer needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PedsQoL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PY	ang. <i>patient-years</i> – pacjentolata
QoLISSY	ang. <i>Quality of Life of Short Statured Youth</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u niskorosłych młodych ludzi
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDS	ang. <i>standard deviation score</i> – wynik odchylenia standardowego
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny literatury
SMQ	ang. <i>Standardized MedDRA Quer</i> – standaryzowana terminologia MedDRA (grupowanie kilku preferowanych terminów MedDRA w celu ujęcia koncepcji medycznej)
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WeeFIM	ang. <i>Functional Independence Measure</i> – kwestionariusz pomiaru niezależności funkcjonalnej
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WOS	wosorytyd

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku VOXZOGO® (wosorytyd) stosowanego w leczeniu achondroplazji (ACH) u osób w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4.*

POPULACJA

Chorzy z achondroplazją (ACH) w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL VOXZOGO®.

Szczegółowa charakterystyka populacji została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy VOXZOGO® (wosorytyd, WOS)

Mechanizm działania: Wosorytyd jest zmodyfikowanym peptydem natriuretycznym typu C (CNP). Wiąże się z receptorem typu B peptydów natriuretycznych (NPR-B), antagonyzując przekazywanie dalej sygnałów FGFR3. Tym samym hamuje regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym kinazy 1 i 2 szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami 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.

Dawkowanie: Produkt leczniczy VOXZOGO® jest podawany jako codzienny podskórny zastrzyk. Objętość podawanego wosorytydu w zalecanej dawce zależy od masy ciała chorego (wynosi w przybliżeniu 15-30 µg/kg mc., gdzie większa dawka jest podawana najmniejszym dzieciom).

Czas trwania leczenia: Leczenia tym produktem leczniczym należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu < 1,5 cm/rok i zamknięcie nasad kości długich.

KOMPARATOR

Wosorytyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte.

Metoda wydłużania kończyn jest jedyną metodą w Polsce wpływającą na zmianę wysokości chorych (długości kości długich), nie stanowi ona jednak odpowiedniego komparatora dla wosorytydu. Nie ma ona wpływu na przyczynę choroby, tj. nie wpływa na długość pozostałych kości i kostnienia śródchrzęstnego w całym ciele chorego. Można się zatem spodziewać, że nie będzie miała wpływu na powszechnie występujące w tej populacji powikłania, np. związane z deformacjami kręgosłupa, czy stenozą otworu wielkiego czaszki. Metoda wydłużania kończyn jest finansowana z budżetu płatnika publicznego, jednak stosowana jest u mniej niż 5% chorych na ACH. Ponadto jest ona obciążona szeregiem ograniczeń i powikłań, obniżających jakość życia. Zabieg jest również czasochłonny (średni wzrost kości wynosi 1 mm/dzień).

Hormon wzrostu nie jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia achondroplazji, jak również nie jest finansowany w populacji docelowej. Nie ma również udowodnionej skuteczności jego działania w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych [REDAKTOWANE], komparatorem odpowiednim dla ocenianej interwencji jest:

- **postępowanie objawowe (BSC) rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm achondroplazji.**

U chorych na achondroplazję powszechnie stosowane są różnorodne formy terapii objawowej określane jako BSC. Postępowanie objawowe obejmuje zarówno postępowanie kliniczne, fizjoterapeutyczne, jak i psychologiczne. Terapie różnią się w zależności od wieku chorego i etapu rozwojowego. Oznacza to, że jest ono różnorodne i trudne do jednoznacznego zdefiniowania.

Leczenie objawowe kliniczne obejmuje zarówno produkty lecznicze, np. leki przeciwbólowe, jak i leczenie chirurgiczne. Wśród operacji chirurgicznych przeprowadzanych u chorych najczęściej wymienia się dekompresję stenozy kanału wielkiego czaszki, usunięcie migdałków, leczenie wodogłowia oraz inne operacje laryngologiczne.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:

- roczna szybkość wzrostu (AGV);
- Z-score wzrostu do wieku;
- zmiana wzrostu;
- proporcja górnego segmentu ciała do dolnego;
- biomarkery metabolizmu kości (CXM, cGMP);
- wiek kostny;
- wskaźniki związane ze snem;
- wyniki rezonansu magnetycznego;
- jakość życia (m.in. wynik w kwestionariuszu ITQoL, WeeFIM II, BSID-III, QoLISSY);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne obserwacyjne i eksperymentalne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDU

W wyniku przeglądu systematycznego badań do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, w których oceniono skuteczność WOS vs PLC:

- 111-206 (publikacja Savarirayan 2024)
- 111-301 (publikacja Savarirayan 2020).

W analizie uwzględniono również eksperymentalne badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WOS:

- 111-202 (publikacja Savarirayan 2019).

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano również jednoramienne, otwarte przedłużenia badań 111-206, 111-301 i 111-202, odpowiednio:

- 111-208 opisane w abstrakcie konferencyjnym i posterze: Savarirayan 2024_b_poster, Savarirayan 2024_b_ab konf;
- 111-302 opisane w publikacji pełnotekstowej Savarirayan 2021 oraz abstraktach konferencyjnych i posterach: Savarirayan 2024_ab konf, Savarirayan 2024_poster, Savarirayan 2024_a_ab konf, Savarirayan 2024_a_poster, Savarirayan 2024_brief report;
- 111-205 opisane w publikacji pełnotekstowej Savarirayan 2019 oraz abstrakcie konferencyjnym i posterze Hoover-Fong 2024_ab konf, Hoover-Fong 2024_poster.

W niniejszej analizie uwzględniono również wyniki z 3 badań RWE opisane w abstrakcie konferencyjnym *Kunkel 2023_ab konf, Allegri 2024_ab konf* oraz posterze *Cormier-Daire 2023_poster*.

Do przeglądu włączono również 1 badanie wtórne (przeгляд systematyczny) opisane w publikacji *Murton 2023*.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

WOS vs PLC (badanie 111-301) oraz dane długoterminowe (badanie 111-302)

W badaniu trwającym 52. tyg. roczna szybkość wzrostu (AGV) była istotnie statystycznie większa w grupie WOS niż PLC. Zgodnie z informacją przedstawioną przez EMA, uzyskana różnica 1,57 cm/rok oznacza istotną korzyść kliniczną. Poprawa AGV utrzymywała się w 104. tyg. leczenia. Wynik poprawił się również u dzieci, które przeszły z grupy PLC do grupy WOS w przedłużeniu badania. W 52. tyg. różnica między WOS a PLC dla zmiany wartości Z-score wzrostu do wieku w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego między grupą WOS a grupą PLC. Nie zaobserwowano jednocześnie pogorszenia wartości w czasie przedłużenia badania, a przyjmuje się, że brak pogorszenia ma znaczenie kliniczne, gdyż wskazuje na proporcjonalny wzrost zarówno w kręgosłupie, jak i w kończynach dolnych [EMA EPAR 2021]. Wyniki analizy w podgrupach chorych dla AGV, Z-score wzrostu do wieku oraz proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w większości były spójne z wynikami dla populacji ogółem.

Po 52-tyg. nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między WOS a PLC dla zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej za pomocą narzędzi PedsQL, QoLISSY i WeeFIM względem wartości początkowych. Długoterminowe dane (3 lata leczenia, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) wskazują na skuteczność WOS w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem dla domeny fizycznej oraz społecznej kwestionariusza QoLISSY, zwłaszcza wśród dzieci z większą zmianą Z-score wzrostu do wieku [111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster, Savarirayan 2024_brief report]. Warto zaznaczyć, że w badaniach klinicznych wykazano korelację między poprawą wzrostu chorych na ACH a poprawą HRQoL [Irving 2021_poster]. W związku ze skutecznością WOS w zakresie poprawy wzrostu chorych należy zatem wnioskować o pozytywnym wpływie badanej interwencji na jakość życia chorych. Obserwowano korzystny wpływ WOS na wzrost stężenia markera typu X kolagenu u chorych leczonych WOS przez 52 tyg. – stężenie pozostało bez zmian w grupie PLC. Nie odnotowano niekorzystnego wpływu na dojrzewanie kości, co wraz z poprawą w zakresie proporcji segmentów ciała sugeruje, że dłuższy czas leczenia WOS, rozpoczętego jak najwcześniej, może skutkować trwałą poprawą dojrzewania szkieletowego oraz kliniczną i funkcjonalną korzyścią.

WOS vs PLC (badanie 111-206) oraz dane długoterminowe (badanie 111-208)

Większą poprawę AGV obserwowano w grupie WOS względem PLC, a wyniki w kohortach były spójne z wynikami u chorych ogółem. Wynik wskazujący na skuteczność WOS uzyskano także w badaniu przedłużonym. Odnotowano większą redukcję wartości AGV u dzieci w wieku < 6 mies., co spowodowane jest wysoce zmienną i gwałtownie malejącą szybkością wzrostu u chorych w tym wieku. W najmłodszej grupie niewielka różnica w wieku może mieć duży wpływ na pomiary wzrostu. Wyniki dla najmłodszych chorych należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność próby i duże zróżnicowanie w wyjściowej charakterystyce chorych. Ponadto dokładny pomiar długości ciała niemowląt, które nie są jeszcze w stanie stać, jest utrudniony. Trudności te potęguje obecność powikłań związanych z achondroplazją, w tym schorzeń kręgosłupa, wpływających na ograniczenie zdolności pracowników służby zdrowia do wykonywania dokładnych i powtarzalnych pomiarów, co prowadzi do obserwowanej niejednorodności wyników. Należy jednak zauważyć, że niejednorodność danych znacznie się zmniejszała się w miarę dojrzewania chorych, którzy byli następnie obserwowani w długoterminowym badaniu 111-208. W populacji chorych ogółem średnia różnica dla zmiany wartości Z-score wzrostu do wieku między grupami w 52. tyg. wyniosła 0,25. Wśród chorych w wieku powyżej 6 miesięcy wyniki w każdej z grup świadczyły o większej korzyści z zastosowania WOS w porównaniu z PLC. W grupie najmłodszych chorych odnotowano niższą redukcję Z-score wzrostu do wieku w grupie WOS niż w ramieniu kontrolnym. Jednak, ze względu na bardzo małą liczebność próby i duże zróżnicowanie między chorymi, wyniki należy interpretować z ostrożnością. Wyniki z badania przedłużonego wskazują na trwały efekt leczenia WOS. Szczególnie korzystne wyniki uzyskano u chorych w wieku ≥ 60 mies. oraz ≥ 24 do < 60 mies. Warto zauważyć, że w grupie w wieku ≥ 6 do < 24 mies. oraz 0 do < 6 mies. następowała głównie redukcja wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych, co jest zgodne z wynikami z badania głównego i ma związek z większą redukcją szybkości wzrostu u najmłodszych dzieci. W 52. tyg. raportowano większą poprawę wzrostu w grupie WOS niż PLC zarówno w populacji ogółem, jak i we wszystkich kohortach. Poprawa była zgodna z korzystnym wpływem leczenia na wskaźnik Z-score wzrostu do wieku. Średnia różnica między grupami WOS i PLC była zbliżona we wszystkich kohortach. W przedłużonym badaniu również obserwowano skuteczność WOS dla zmiany wzrostu we wszystkich grupach wiekowych, a wielkość zmiany była na ogół zbliżona do obserwowanej w badaniu głównym. W 52. tyg. w grupie WOS wykazano poprawę proporcji górnego do dolnego segmentu ciała zarówno w porównaniu z PLC u wszystkich chorych, jak i w przedłużeniu badania. Nie obserwowano nieproporcjonalnego wzrostu szkieletu, przyspieszenia wieku

kostnego czy nieprawidłowej morfologii kości. Średnie stężenie cGMP w osoczu wzrosło i osiągnęło maksymalną wartość 1 godzinę po podaniu WOS, natomiast średnie stężenie cGMP w osoczu w grupie PLC pozostało niezmienione. Zmiana stężenia cGMP w osoczu była zależna od dawki WOS. We wszystkich trzech kohortach średnie stężenie CXM w surowicy w grupie WOS było większe niż w grupie PLC. Wskaźniki związane ze snem nie pogorszyły się w czasie leczenia WOS w 52. tyg. w porównaniu z PLC we wszystkich kohortach. Większość wskaźników związanych ze snem wskazywała na niewielką poprawę liczbową w grupie WOS, z kolei wyniki w grupie PLC były zróżnicowane. Najszybszy wzrost ocenianych wyników MRI w 52. tyg. obserwowano u najmłodszych chorych w kohorcie 3 i był najbardziej wyraźny u chorych leczonych WOS. W kohorcie 3 w grupie WOS odnotowano większy wzrost objętości twarzy, wzrost objętości zatok oraz wzrost powierzchni otworu wielkiego w porównaniu z PLC. U starszych dzieci w kohortach 1 i 2 wzrost ocenianych parametrów w stosunku do wartości początkowych był wolniejszy, a wielkość zmian w 52. tyg. była mniejsza, bez widocznych różnic między grupami. Nie odnotowano istotnych klinicznie różnic w jakości życia związanej ze zdrowiem między grupami WOS i PLC we wszystkich ocenianych kwestionariuszach. Warto zaznaczyć, że brak istotnych klinicznie różnic między grupami może być spowodowany niewielką liczebnością grup, heterogenicznością w rozwoju i wieku chorych oraz stosunkowo krótkim okresem obserwacji. Ponadto, chociaż badanie miało odpowiednią moc, aby wykazać istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych w całej badanej populacji, nie miało mocy, aby wykazać istotność statystyczną w poszczególnych kohortach. Uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Dane jednoramienne WOS (badanie 111-202/111-205)

W 6. mies. leczenia odnotowano wzrost AGV u chorych przyjmujących WOS w dawce 15 µg i w dawce 30 µg. Warto zaznaczyć, że do badania 111-202 włączani byli chorzy w wieku > 5 r.ż.

W 6. mies. poprawę wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowych odnotowano niezależnie od dawki WOS. Zarówno w badaniu głównym, jak i w przedłużeniu badania raportowano proporcjonalny wzrost między górnym segmentem ciała a dolnym u chorych ogółem oraz w podgrupach. Obserwowano także wzrost stężenia CXM i cGMP w czasie 24 mies. dla obu dawek. Nie wystąpiło nieprawidłowe przyspieszenia dojrzewania szkieletowego.

Badania RWE

Średni roczny wskaźnik wzrostu u chorych ogółem wynosił 6,0 dla 12-mies. okresu obserwacji, przy czym u dziewczynek 6,3, a u chłopców 5,7. Przyjmuje się, że AGV u osób zdrowych w wieku 4-7 lat wynosi 6-8 cm/rok, co wskazuje, że chorzy leczeni WOS osiągnęli AGV zbliżone do dzieci zdrowych [Rogozińska 2022]. Średnia zmiana wzrostu względem wartości początkowej w badaniu *Cormier-Daire 2023* wyniosła 6,2 cm ogółem. Ze względu na okres obserwacji wynoszący 12 mies. można przyjąć, że wynik ten odzwierciedla AGV. Średnia zmiana wskaźnika Z-score po 12 mies. leczenia WOS wyniosła 0,4 względem wartości początkowej (0,5 dla dziewczynek oraz 0,3 dla chłopców). Wartości te są porównywalne do wartości dla zdrowych dzieci. W abstrakcie konferencyjnym *Kunkel 2023* średnia zmiana wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych po ok. 1 roku leczenia WOS wyniosła 0,45. Dodatkowo, w badaniu *Allegrì 2024* raportowano istotne statystycznie różnice dla wzrostu-SDS względem wartości początkowych po co najmniej 6-miesięcznym okresie obserwacji. Wyniki te są spójne z wynikami z badań eksperymentalnych i potwierdzają skuteczność WOS w zwiększeniu tempa wzrostu.

WOS vs naturalny przebieg choroby – badanie 111-301 oraz 111-302

Średnia (SD) ze średnich różnic wartości AGV między chorymi leczonymi WOS a grupą nieleczoną w wieku 6-17 lat wynosiła 1,46 (0,61) cm/rok u dziewcząt i 1,73 (0,52) cm/rok u chłopców, co odzwierciedla faktyczną korzyść kliniczną. W czasie 4 lat obserwacji średnie wartości AGV u chorych leczonych WOS pozostawały wyższe zarówno w grupie dziewcząt, jak i chłopców w wieku 6-17 lat w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Co więcej średnie wartości AGV w grupie WOS były przybliżone do średnich wartości AGV w zdrowej populacji dzieci przed okresem dojrzewania. U chorych z ACH niezależnie od zastosowanego leczenia nie następuje skok wzrostu w okresie dojrzewania, który obecny jest u dzieci zdrowych. Trwałość skuteczności leczenia WOS widoczna była także dla wskaźnika Z-score wzrostu do wieku. W 104. tygodniu obserwacji różnica w średniej LS zmianie pomiędzy grupą leczoną WOS a grupą chorych nieleczonych wynosiła 0,44 (95% CI: 0,25; 0,63). Średnia (SD) zmiana Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w grupie WOS wyniosła 0,23 (0,32) w 52. tyg., 0,59 (0,73) w 156. tyg. oraz 0,83 (0,69) w 208. tyg. w porównaniu z populacją dzieci zdrowych o średnim wzroście. W porównaniu z chorymi nieleczonymi średnia (SD) zmiana Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych wyniosła 0,32 (0,20) w 52. tyg., 0,89 (0,44) w 156. tyg. oraz 1,17 (0,42) w 208. tyg. Obserwowana różnica zmiany wzrostu w grupie leczonej WOS i nieleczonej była podobna w pierwszym oraz drugim roku leczenia. Dodatkowy przyrost wzrostu przez 2 lata leczenia WOS wyniósł o 3,52 cm więcej niż u dzieci nieleczonych. Zgodnie z wynikami analizy przekrojowej średni przyrost wzrostu u chorych leczonych WOS przez 3 lata wyniósł o 5,75 cm (95% CI: 4,93; 6,57) więcej niż w grupie nieleczonej. W 104 tyg. obserwacji

redukcja wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w grupie WOS była większa niż w grupie nieleczonej. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność terapii wosorytydem.

WOS vs naturalny przebieg choroby – badanie 111-206 oraz 111-208

Odnotowano również korzystny wpływ na zmianę wzrostu w czasie stosowania WOS w porównaniu z brakiem leczenia w 3. i 4. roku, zarówno w grupie wiekowej ≥ 2 r.ż., jak i < 2 r.ż. Wyniki analizy podłużnej i przekrojowej wykazują spójny i trwały wpływ leczenia WOS na zmianę wzrostu. Nie odnotowano także pogorszenia w proporcji górnego do dolnego segmentu ciała w grupie WOS dla każdego ocenianego okresu obserwacji (do 4 lat) w porównaniu z grupą OBS/PLC. U dzieci leczonych WOS w wieku < 2 r.ż. nie wykazano spójnego trendu zmiany proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. Może to być spowodowane trudnością z uzyskaniem dokładnych pomiarów antropometrycznych u najmłodszych chorych, które nie są jeszcze w stanie stać. Trudności te potęguje obecność powikłań związanych z achondroplazją, w tym schorzeń kręgosłupa, wpływających na ograniczenie zdolności pracowników służby zdrowia do wykonywania dokładnych i powtarzalnych pomiarów. Należy podkreślić, że według ekspertów klinicznych rozpoczęcie leczenia WOS w okresie niemowlęcym skutkuje zwiększeniem ostatecznego wzrostu oraz pozytywnie wpływa na najważniejsze klinicznie powikłania achondroplazji.

WOS vs naturalny przebieg choroby – badanie 111-202 oraz 111-205

Średnia (SD) ze średnich różnic wartości AGV między chorymi leczonymi WOS a nieleczonymi w wieku 6-16 lat wyniosła u dziewcząt 1,33 (0,58) cm/rok, a u chłopców 1,63 (0,57) cm/rok, co wskazuje na odnoszoną korzyść kliniczną u chorych. Przez 7 lat średnie wartości AGV w grupie WOS były wyższe zarówno u dziewcząt, jak i u chłopców w wieku 6-17 lat w porównaniu z grupą nieleczoną. Trwałość efektu leczenia WOS widoczna była również w poprawie wskaźnika Z-score wzrostu do wieku. Średnia zmiana Z-score wzrostu do wieku w 84. mies. względem wartości początkowych w grupie WOS wyniosła 1,02 w porównaniu z populacją dzieci zdrowych o średnim wzroście oraz 1,67 w porównaniu z grupą nieleczoną. Zgodnie z wynikami analizy przekrojowej średni przyrost wzrostu u chorych leczonych WOS w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lub 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 7 lat wynosił 11,03 cm (95% CI: 8,62; 13,45) w porównaniu z chorymi nieleczonymi.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

WOS vs PLC (badanie 111-301) oraz dane długoterminowe (badanie 111-302)

Nie odnotowano zgonu zarówno w czasie 52 tyg., jak i w przedłużeniu badania w żadnej z grup. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-301 nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji SAE odnotowano u 18,5% chorych WOS, a SAE związane z badanym lekiem u 1,7%. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi TEAE specjalnego zainteresowania, a większość z nich wystąpiła w 1. stopniu nasilenia i miała przejściowy charakter. Nie wystąpiły długoterminowe następstwa związane z codziennymi iniekcjami. Odnotowano złamania u 5,9% chorych, co jest zbliżoną wartością do częstości złamań w populacji ogólnej ACH. TEAE ogółem obserwowano ze zbliżoną częstością w obu grupach (ok. 98%) w 52. tyg. Większość zdarzeń wystąpiła w nasileniu łagodnym, a do najczęstszych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia z istotną statystycznie różnicą między grupami. Zdarzenia te miały przejściowy charakter. Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia ani anafilaksji. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WOS niż w grupie PLC. Pozostałe zdarzenia miały zbliżoną częstość w obu grupach. Po 2 latach leczenia WOS nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych. Większość z nich była łagodna i nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany były łagodne i przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Obecność przeciwciał przeciwleukowych w surowicy obserwowano u 41,7% chorych w czasie co najmniej jednej wizyty oceniającej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono związku między obecnością całkowitych przeciwciał przeciwleukowych a zmianą rocznej szybkości wzrostu, częstością lub nasileniem nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

WOS vs PLC (badanie 111-206) oraz dane długoterminowe (badanie 111-208)

W badaniu 111-206 nastąpił 1 zgon w grupie WOS niezwiązany z badanym lekiem, protokołem, ani sposobem prowadzenia badania. Za przyczynę uznano m.in. zwężenie otworu wielkiego rdzenia kręgowego oraz zespół obturacyjnego bezdechu sennego. SAE wystąpiły u 9,4% w grupie WOS i 18,8%. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w badaniu 111-208 SAE odnotowano u 14,7% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 24,2% chorych

w wieku < 2 r.ż. Nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem. W *badaniu 111-206* odnotowano 2 zdarzenia specjalnego zainteresowania. Zespół obturacyjnego bezdechu sennego wystąpił u 6,3% w grupie chorych randomizowanych do leczenia WOS i nie wystąpił w grupie PLC, a złamanie u 3,1% chorych z grupy PLC. Nie odnotowano reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 . stopniu nasilenia ani anafilaksji. U wszystkich chorych w *badaniu 111-206* odnotowano co najmniej 1 TEAE. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były reakcje oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia, odpowiednio u 81,3% w grupie WOS i 40,6% w grupie PLC oraz u 78,1% w grupie WOS oraz 40,6% w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść WOS. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść WOS odnotowano również dla stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie WOS niż PLC występowały wymioty (odpowiednio 15,6% i 53,1%). Pozostałe zdarzenia obserwowano ze zbliżoną częstością w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w *badaniu 111-208* TEAE wystąpiły u 97,1% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u wszystkich chorych w wieku < 2 r.ż. TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia wg CTCAE odnotowano u 5,9% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 18,2% chorych w wieku < 2 r.ż. Nie odnotowano TEAE prowadzących do zgonu. TEAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 35,3% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 63,6% chorych w wieku < 2 r.ż. TEAE prowadzące do odstawienia leczenia wystąpiły tylko u 1 chorego w wieku < 2 r.ż. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz niedociśnienie miały łagodny stopień nasilenia i przemijający charakter. TEAE występowały ze zbliżoną częstością u chorych w wieku ≥ 2 r.ż. i chorych w wieku < 2 r.ż. Profil bezpieczeństwa WOS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (do 4 lat) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w *badaniu 111-206*.

Dane jednoramienne WOS (badanie 111-202/111-205)

W czasie badania nie wystąpił zgon ani SAE związane z badanym lekiem lub prowadzące do przerwania leczenia. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (ponad 200 pacjentolat) SAE obserwowano u 26,7% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane miały związek z przebiegiem achondroplazji. U wszystkich chorych wystąpiło co najmniej 1 TEAE, a w czasie 42. mies. do najczęstszych należały reakcje w obrębie w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny stopień nasilenia oraz przemijający charakter. Obniżenie ciśnienia krwi/zmiany tętna nie były określane jako SAE oraz miały charakter przemijający, były bezobjawowe i ustępowały bez interwencji medycznej. W czasie 42. mies. żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przerwania lub zakończenia leczenia. Nie odnotowano zdarzeń związanych z nieproporcjonalnym wzrostem kości, istotnych klinicznie zdarzeń sercowo-naczyniowych ani reakcji nadwrażliwości ≥ 3 . stopnia nasilenia oraz przypadków anafilaksji. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (ponad 200 pacjentolat) TEAE związane z badanym lekiem obserwowano u 80,0% badanych, TEAE prowadzące do przerwania leczenia u 1 chorego a TEAE ≥ 3 . stopnia nasilenia u 26,7% chorych. W 42. mies. badania obecność przeciwciał przeciwelektrowych wystąpiła u 40% chorych, z czego u połowy całkowite miano przeciwciał miało charakter przejściowy a stężenia przeciwciał uległy redukcji do niewykrywalnych poziomów. U 5,7% chorych obserwowano obecność przeciwciał neutralizujących. Nie było związku między obecnością przeciwciał przeciwelektrowych a częstością występowania lub stopniem nasilenia reakcji nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Badania RWE

W czasie leczenia w *badaniu Cormier-Daire 2023* odnotowano 21 zdarzeń niepożądanych, wszystkie o łagodnym nasileniu. W większości były to reakcje w miejscu podania oraz wymioty. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń związanych z leczeniem. W *badaniu Allegri 2024* wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane ograniczały się do przemijających reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Co istotne, nie stwierdzono również żadnych nieprawidłowości związanych z układem sercowo-naczyniowym. Ocena bezpieczeństwa w badaniach RWE jest spójna z oceną bezpieczeństwa z badań klinicznych.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla wosorytydu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL VOXZOGO®*, *FDA 2023*, *URPLW MiPB 2023* oraz z *ADRReports 2024* i *WHO UMC 2024*.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wosorytydu zgodnie z *ChPL VOXZOGO®* były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (85%), wymioty (27%) oraz obniżone ciśnienie tętnicze krwi (13%). Należy jednak zaznaczyć, że reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały najczęściej łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia oraz przemijający charakter. Działania niepożądane przedstawione w dokumencie *FDA 2023* były zgodne z zawartymi w *ChPL VOXZOGO®*.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport i WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego VOXZOGO® przedstawiony w dokumentach EMA został oceniony jako pozytywny.

WNIOSKI

Analiza skuteczności wosorytydu względem BSC wykazała znamienne przewagę wosorytydu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania wosorytydu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego VOXZOGO® został oceniony jako pozytywny. Należy zauważyć, że według ekspertów klinicznych rozpoczęcie leczenia WOS w okresie niemowlęcym skutkuje zwiększeniem ostatecznego wzrostu chorego. Ponadto wczesne rozpoczęcie leczenia wosorytydem może również poprawić HRQoL poprzez pozytywny wpływ na najważniejsze klinicznie powikłania achondroplazji, w tym objawowe zwężenie kręgosłupa, kifozę, zwężenie otworu wielkiego i obturacyjny bezdech senny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie wosorytydu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii ACH.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku VOXZOGO® (wosorytyd) stosowanego w leczeniu achondroplazji (ACH) u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
-

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa wosorytydu (WOS) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne – w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* [Higgins 2023].

W załączniku 17.10.6 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (achondroplazja) oraz interwencji badanej (wosorytyd). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa

kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych (nieopublikowanych) oraz badań trwających dla wosorytydu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

Nie odnaleziono badań zakończonych i nieopublikowanych stąd w opisie odwołano się jedynie do badań trwających. Badania 111-208, 111-302 i 111-205, to przedłużenia badań głównych analizowanych w niniejszym raporcie (odpowiednio badania 111-206, 111-301, 111-202).

W niniejszym raporcie uwzględniono również długookresowe dane dla badań 111-302 oraz 111-205 przedstawione odpowiednio w publikacjach *Savarirayan 2021* oraz *Savarirayan 2019*².

Dokładny opis badań trwających i nieopublikowanych przedstawiono w załączniku 17.5.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji

² w publikacji *Savarirayan 2021* przedstawiono wyniki trwającego badania 111-302 dla daty odcięcia danych 02.11.2020 r., natomiast w publikacji *Savarirayan 2019* przedstawiono wyniki trwającego badania 111-205 dla daty odcięcia danych 11.07.2018 r.

w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 17.7.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Chorzy na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte.</p> <p>Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL VOXZOGO®</i>.</p> <p>Komentarz: <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u></p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na hipochondroplazję.
Interwencja	<p>Wosorytyd podawany podskórnie w dawkach 15-30 µg/kg mc./dobę.</p> <p>Szczegółowe dawkowanie leku zgodnie z <i>ChPL VOXZOGO®</i>.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	BSC rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm achondroplazji.	Niezgodny z założeniem
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> wskaźniki kliniczne dotyczące tempa wzrostu (np. AGV, Z-score wzrostu do wieku, proporcja górnego segmentu ciała do dolnego, zmiana wzrostu); jakość życia (np. PedsQoL, QoLISSY, WeeFIM II, BSID-III); wskaźniki kliniczne dotyczące powikłań ACH (np. ocena wskaźników związanych ze snem, wyniki MRI); biomarkery metabolizmu kości (CXM, cGMP); profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje niezgodne z założeniami.
Włączano abstrakty konferencyjne do badań pierwotnych, zawierające wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.		
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

Podetap IIa – strona EMA

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 159 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 31 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 25 publikacji;
- stronę internetową URPLWmiPB, na której odnaleziono 4 publikacje;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 28 publikacji:

- 1 publikację do opisu badań wtórnych (*Murton 2023*);
- 5 publikacji do opisu badań pierwotnych, w tym *Savarirayan 2019*, *Savarirayan 2020*, *Savarirayan 2021*, *Savarirayan 2024*, *Savarirayan 2024_brief report*;
- 3 publikacje do opisu badań RWE (*Kunkel 2023_ab konf*, *Cormier-Daire 2023_poster*, *Allegri 2024_ab konf*);
- 2 dokumenty (*EMA EPAR 2021*, *EMA EPAR 2023*) do opisu oceny stosunku korzyści do ryzyka;
- 5 źródeł do opisu dodatkowego bezpieczeństwa (*ChPL VOXZOGO®*, *WHO 2024*, *ADRReports 2024*, *FDA 2023*, *URPLWMIPB 2023*)
- 11 dokumentów otrzymanych od Wnioskodawcy do opisu przedłużeń badań pierwotnych oraz opisu analizy porównawczej: *111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf*, *111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster*, *111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster*, *111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf*, *111-302 (Savarirayan 2024)_poster*, *111-302 (Savarirayan 2024_a)_ab konf*, *111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster*, [REDACTED]
- 1 publikację z odniesień bibliograficznych do opisu przedłużeń badań pierwotnych oraz opisu analizy porównawczej: *111-208 (Savarirayan 2024_b)_ab konf*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 20.2.

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Murton 2023) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).

Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądu, wykazano, że charakteryzuje się on niską jakością.

Wnioski wynikające z włączonego przeglądu wskazują na skuteczność wosorytydu, którego stosowanie wiązało się z korzystnym wpływem na wzrost i wydłużanie kończyn oraz poprawą AGV. Autorzy przeglądu podkreślają, że wosorytyd cechuje się mechanizmem działania ukierunkowanym na przyczynę achondroplazji. Ponadto podkreślono, że skuteczność wosorytydu utrzymywała się w okresie 5 lat, wskazując tym samym na kumulację korzyści wynikających ze stosowania terapii.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas stosowania wosorytydu zaliczono reakcje związane z podaniem leku, a większość obserwowanych AE miała nasilenie łagodne.

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 17.8 i 17.9.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne, zarówno eksperymentalne i obserwacyjne. Zidentyfikowano 3 badania eksperymentalne wraz z ich przedłużeniami, tj.

- badanie eksperymentalne II fazy, otwarte, tj. badanie 111-202, w czasie którego ustalano dawkowanie leku, wraz z przedłużeniem 111-205. W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo WOS u chorych od 5. do 14 r.ż.;
 - badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy, tj. badanie 111-301 wraz z przedłużeniem 111-302, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa WOS z PLC u chorych od 5. do 18. r.ż.;
-

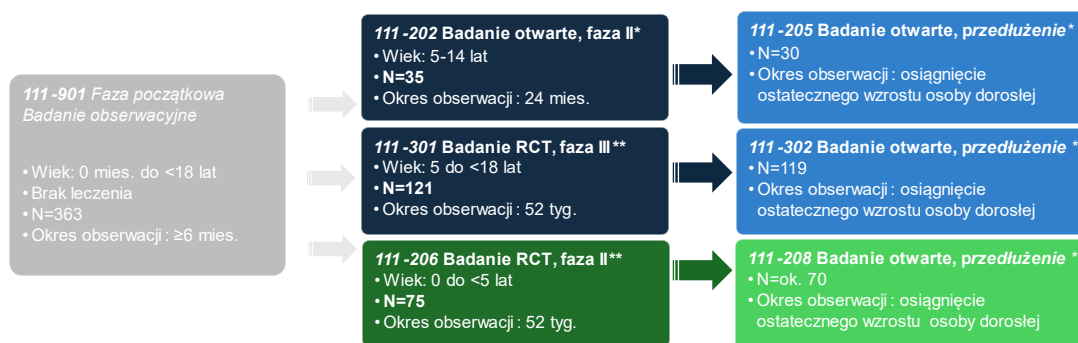
- badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, II fazy, tj. badanie 111-206 wraz z przedłużeniem 111-208, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa WOS z PLC u chorych od urodzenia do 5. r.ż..

Skuteczność i bezpieczeństwo WOS u chorych w wieku od 0 do <18 r.ż. oceniono w ramach rozbudowanego programu badań klinicznych (Rysunek 2).

Na program składa się jedno badanie fazy III (badanie 111-301) wraz z przedłużeniem (badanie 111-302) oraz dwa badania fazy II (badanie 111-202 i badanie 111-206) wraz z przedłużeniami, tj. odpowiednio badaniem 111-205 i badaniem 111-208. Dostępne są również dane dla naturalnego przebiegu choroby ocenianego w ramach badania 111-901. Badania te przedstawiają dane dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa WOS u chorych na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nie doszło jeszcze do zamknięcia nasady kości długich – populacja ta jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla WOS.

Grafika przedstawiająca program badań klinicznych dla WOS znajduje się poniżej.

Rysunek 2.
Program badań klinicznych nad WOS



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Savarirayan 2019 (111-202, 111-205), Savarirayan 2020 (111-301), Savarirayan 2021 (111-302), Savarirayan 2024 (111-206)

Warto zaznaczyć, że w badaniach 111-206 i 111-301 oceniono skuteczność WOS w porównaniu z PLC w okresie obserwacji do 52. tyg. Chorzy w grupie PLC mieli możliwość stosowania leczenia wspomagającego (zabronione leki zostały określone szczegółowo w protokole do badań). Należy zatem wnioskować, że chorzy z grupy PLC odzwierciedlali chorych, u których zastosowano leczenie objawowe (BSC), rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm achondroplazji i określone jako komparator dla WOS w ramach niniejszej analizy.

Z kolei uwzględnienie przedłużeń badań głównych umożliwiło ocenę skuteczności WOS w długim okresie obserwacji (nawet do 8,5 lat), co jest istotne z uwagi na duże znaczenie wpływu leczenia WOS aż do osiągnięcia dojrzałości szkieletowej chorych.

W niniejszej analizie zdecydowano również o przedstawieniu analizy porównawczej chorych leczonych WOS w długoterminowych przedłużeniach badań 111-208, 111-302 oraz 111-205 z chorymi nieleczonymi (chorzy nieleczeni z badań obserwacyjnych oraz chorzy z grupy PLC z programu badawczego dla WOS). Uwzględnienie wyników analizy porównawczej umożliwiło ocenę rzeczywistej skuteczności WOS i ocenę wpływu leczenia badanej interwencji na wzrost i rozwój dzieci z ACH w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby, a więc sytuacji, w której nie jest stosowane żadne leczenie. Wyniki analizy porównawczej są również istotne z uwagi na dane z dłuższych okresów obserwacji (do 4 lat). Szczegółowe informacje dotyczące metodyki przeprowadzonej analizy porównawczej znajdują się w rozdziale 8.1.

Dodatkowo do analizy włączono dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. – trzy jednoramienne badania opublikowane w formie materiałów konferencyjnych oceniające bezpieczeństwo i skuteczność WOS:

- poster konferencyjny *Cormier-Daire 2023_poster*;
- abstrakt konferencyjny *Kunkel 2023_ab konf*;
- abstrakt konferencyjny *Allegri 2024_ab konf*.

Wyniki badań RWE przedstawione w *Kunkel 2023_ab konf*, *Allegri 2024_ab konf* oraz *Cormier-Daire 2023_poster* zostały opisane wyłącznie na podstawie abstraktów konferencyjnych i posteru konferencyjnego. Nie są dostępne publikacje pełnotekstowe wyników tych badań, dlatego opis (wyniki badań, skrócona charakterystyka badań) wykonano wyłącznie na podstawie dostępnych danych z abstraktu konferencyjnego/posteru. W związku

z powyższym, dane z badań RWE przedstawiono w ramach niniejszej analizy należy traktować z ostrożnością.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 17.10.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (WOS)	Komparator (PLC)
Badania eksperymentalne							
Badanie 111-202 Przedłużenie badania 111-205	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, mające na celu ustalenie dawki, fazy II oraz przedłużenie Klasyfikacja AOTMiT: IID (badanie główne i przedłużenie badania) Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	<u>Badanie główne:</u> 24 mies., <u>Przedłużenie badania:</u> mediana okresu obserwacji wyniosła 42 mies. (zakres: 0,3; 0,52); [redacted] [redacted] [redacted]	Chorzy na achondroplazję od 5. do 14. r.ż.	Kohorta 1 N=8 Kohorta 2 N=8 Kohorta 1 i Kohorta 2 łącznie w przedłużeniu badania N=12 Kohorta 3 N=10→N=10 Kohorta 4 N=9→N=8	WOS 1/dobę podawany podskórnie Badanie główne: W czasie pierwszych 6 mies.: Kohorta 1: 2,5 µg/kg Kohorta 2: 7,5 µg/kg Kohorta 3: 15,0 µg/kg Kohorta 4: 30,0 µg/kg W czasie 18 mies. po ukończeniu pierwszych 6 mies.: Kohorta 1: 7,5 µg/kg, następnie 15,0 µg/kg Kohorta 2: 15,0 µg/kg Kohorta 3: 15,0 µg/kg Kohorta 4: 30,0 µg/kg Przedłużenie badania: kontynuacja wyznaczonej wcześniej dawki WOS 15,0 µg/kg lub 30,0 µg/kg	n/d
Badanie 111-301 Przedłużenie badania 111-302	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III oraz przedłużenie badania	Skala Jadad (Badanie główne): 5/5; Ocena RoB-2 (Badanie główne): niskie ryzyko; Skala NICE (Przedłużenie	Badanie główne: 52 tyg. Przedłużenie badania: łączny czas 2 lata dla grupy początkowo zrandomizowanej do interwencji badanej i 1 rok dla grupy	Chorzy na achondroplazję od 5. do 18. r.ż.	WOS: N=60→N=58 PLC: N=61→N=61	WOS 15 µg/kg 1/dobę podawanie podskórne Przedłużenie badania: wszyscy chorzy otrzymywali WOS 15 µg/kg 1/dobę podawanie podskórne	PLC 1/dobę podanie podskórne

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (WOS)	Komparator (PLC)
	Klasyfikacja AOTMiT: Badanie główne: IIA; Przedłużenie badania: IID.	badania): 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	początkowo zrandomizowanej do grupy kontrolnej; [redacted]				
Badanie 111-206 Przedłużenie badania 111-208	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy II oraz przedłużenie badania Klasyfikacja AOTMiT: Badanie główne: IIA; Przedłużenie badania: IID	Skala Jadad (Badanie główne): 5/5; Ocena RoB-2 (Badanie główne): niskie ryzyko; Skala NICE (Przedłużenie badania): 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);	Badanie główne: 52 tyg.; Przedłużenie badania: [redacted]	Chorzy na achondroplazję od 3. do 59. m.ż.	WOS: Kohorta 1 N=15 Kohorta 2 N=8 Kohorta 3 N=9 PLC: Kohorta 1 N=16 Kohorta 2 N=8 Kohorta 3 N=8 Ogółem: WOS N=32 PLC N=32 Wszyscy chorzy, którzy ukończyli badanie 111-206 zostali włączeni do badania 111-208	WOS 15 µg/kg (dzieci w wieku od 24 do 59 mies.) lub 30 µg/kg (niemowlęta w wieku od 0 do 23 mies.) 1/dobę podanie podskórne.	PLC 1/dobę podanie podskórne
Rzeczywista praktyka kliniczna*							
Badanie Cormier Daire 2023	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: b/d;	Skala NICE: b/d	Okres obserwacji: średni okres ekspozycji na lek: 277,5 dnia (SD: 146,24), a 38,6%	Chorzy na achondroplazję od 5. r.ż.	N=57	WOS 15 µg/kg 1/dobę podanie podskórne	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (WOS)	Komparator (PLC)
			chorych leczono przez 12 mies.; Maksymalny czas trwania leczenia dla 57 chorych wyniósł 14,5 mies. (443 dni)				
<i>Badanie Kunkel 2023</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloosrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: b/d	Skala NICE: b/d	Okres obserwacji: okres leczenia wynosił 1,23 roku (SD: 0,75)	Chorzy na achondroplazję	N=85	WOS 15 µg/kg 1/dobę podanie podskórne	
<i>Badanie Allegri 2024</i>	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoosrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: b/d	Skala NICE: b/d	Okres obserwacji: Chorzy leczeni byli co najmniej 6 mies. w okresie od grudnia 2022 r. do lutego 2024 r.	Chorzy na achondroplazję z otwartymi nasadami kości (potwierdzonymi za pomocą badania RTG ręki) w wieku od ≥2 do <14 lat	N=30	WOS 15 µg/kg 1/dobę podanie podskórne	

*dane są niepełne ze względu na brak publikacji pełnotekstowych

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 17.10. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Roczna szybkość wzrostu (AGV)	111-202, 111-205 (Savarirayan 2019) 111-206 (Savarirayan 2024) 111-301 (Savarirayan 2020) 111-302 (Savarirayan 2021)	Zmiana AGV w 52. tyg. względem wartości początkowych. stanowiła w badaniu 111-301 pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w badaniu 111-202, 111-205 i 111-206 drugorzędowy punkt końcowy. AGV zdefiniowano zgodnie z następującym wzorem: (wzrost w dniu po wizycie początkowej – wzrost w dniu wizyty początkowej)/długość interwału ⁶ (dni) x 365,25	Im większy wzrost wartości AGV względem wartości początkowych, tym szybsze tempo wzrostu chorego i większa skuteczność leczenia.	AGV jest kluczowym wskaźnikiem wzrostu kości. AGV (w populacji pediatrycznej) jest dobrze udokumentowanym, wrażliwym na czynniki wpływające na wzrost i precyzyjnym wskaźnikiem szybkości wzrostu. Dodatkowo jego pomiar jest możliwy w nieinwazyjny sposób. AGV jest powszechnie akceptowalnym i istotnym klinicznie punktem końcowym w leczeniu achondroplazji [EMA EPAR 2021]. Istotną korzyść kliniczną dla AGV w populacji chorych z achondroplazją oceniono jako średnią różnicę LS między WOS i PLC wynoszącą 1,57 cm/rok, ponieważ powoduje przywrócenie znaczącej części szacowanego deficytu AGV obserwowanego między zdrowymi a chorymi dziećmi, który wynosi 2cm/rok [EMA EPAR 2021]. U najmłodszych chorych w wieku < 6 mies. obserwuje się redukcję wartości AGV, spowodowaną wysoce zmienną i gwałtownie malejącą szybkością wzrostu. U chorych w wieku < 6 mies. niewielka różnica w wieku może mieć duży wpływ na pomiary wzrostu [Savarirayan 2024].
Wskaźnik Z-score wzrostu do wieku	111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	Zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-202, 111-205 i 111-301 drugorzędowy punkt końcowy, natomiast	Zmiana dodatnia (wzrost wartości Z-score wzrostu do wieku) względem wartości początkowych	Nie odnaleziono informacji na temat MCID w populacji chorych z achondroplazją. Należy jednak podkreślić, że zmiana dodatnia wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości

⁶ długość interwału zdefiniowano jako różnicę w liczbie dni między datą po wizycie początkowej a datą wizyty początkowej

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	111-206 (Savarirayan 2024) 111-301 (Savarirayan 2020) 111-302 (Savarirayan 2021)	<p>w badaniu 111-206 pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Wskaźnik Z-score wzrostu do wieku (znany również jako wynik SD; SDS) jest miarą wzrostu, skorygowaną o wiek i płeć w odniesieniu do średniego wzrostu w populacji ogólnej. Umożliwia porównanie dwóch wyników z różnych prób i opisuje pozycję jednostki na krzywej wzrostu w dowolnym punkcie, w odniesieniu do rozkładu wzrostu populacji referencyjnej. Dane są przedstawiane jako SDS powyżej lub poniżej wartości referencyjnej dla danego wieku (odpowiednik 0). Na przykład Z-score wzrostu do wieku +1 jest równy 1 punktowi SDS powyżej średniej; a Z-score wzrostu do wieku -1 jest równy 1 punktowi SDS poniżej średniej.</p> <p>Pomiary Z-score wzrostu do wieku zostały dostosowane pod względem płci i wieku do średniego wzrostu chorych w danym wieku zgodnie z tabelami <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i>.</p>	świadczy o poprawie w przyroście wzrostu chorego.	<p>początkowych odzwierciedla poprawę i wskaźnik Z-score wzrostu do wieku jest jednym z najczęściej ocenianych punktów końcowych w analizie efektów zdrowotnych terapii achondroplazji.</p> <p>Wskaźnik Z-score wzrostu do wieku jest preferowanym parametrem do oceny wzrostu w badaniach klinicznych, ponieważ może być wykorzystany niezależnie od wieku i płci chorego [Savarirayan 2022].</p> <p>Należy więc wnioskować, że wskaźnik Z-score wzrostu do wieku jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego i proporcja kończyn	111-202, 111-205 (Savarirayan 2019) 111-206 (Savarirayan 2024) 111-301 (Savarirayan 2020) 111-302 (Savarirayan 2021)	<p>Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-202, 111-205, 111-206 i 111-301 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmiana stosunku wartości proporcji kończyn względem wartości początkowych stanowiła</p>	Ujemna zmiana w stosunku proporcji górnego segmentu ciała do dolnego i w proporcji kończyn w odniesieniu do wartości początkowych świadczy o skuteczności stosowanego leczenia.	<p>Nie odnaleziono informacji na temat MCID w populacji chorych z achondroplazją.</p> <p>Ujemna zmiana w stosunku proporcji górnego segmentu ciała do dolnego i w proporcji kończyn w odniesieniu do wartości początkowych świadczy o poprawie, dlatego należy wnioskować, że te punkty końcowe są istotne klinicznie w populacji chorych z achondroplazją.</p> <p>Brak pogorszenia proporcji górnego segmentu ciała do dolnego ma znaczenie kliniczne, ponieważ wskazuje, że obserwowany wzrost występuje proporcjonalnie zarówno w kręgosłupie, jak i kończynach dolnych [EMA EPAR 2021].</p>

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>w badaniu 111-301 drugorzędowy punkt końcowy⁷.</p> <p>Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego jest wskaźnikiem zmian w proporcjonalności ciała u chorych – w achondroplazji nieproporcjonalny wzrost powoduje, że górna część ciała stanowi większą część całkowitego wzrostu niż dolna część ciała.</p>		<p>Warto zaznaczyć, że aby móc ocenić wpływ leczenia na ostateczny wzrost chorego osiągnany w wieku dorosłym, kluczowa jest długoterminowa ocena [Savarirayan 2024].</p> <p>Ponadto w badaniu 111-301 początkowo eksploracyjny punkt końcowy dot. stosunku do wartości początkowej proporcji kończyn, został zmieniony na drugorzędowy punkt końcowy w czasie badania poprzez zmianę protokołu (1 lutego 2019 r.), ze względu na jego potencjalne znaczenie kliniczne i informacje zwrotne od organów ochrony zdrowia.</p>
Zmiana wzrostu	<p>111-301 (Savarirayan 2020)</p> <p>111-206 (Savarirayan 2024)</p>	<p>Zmiana wzrostu względem wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-301 i 111-206 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Pomiar wzrostu podczas każdej zaplanowanej wizyty przeliczono na wynik standardowy odpowiedni dla wieku i płci, określane jako Z-score wzrostu do wieku, poprzez porównanie z wartościami referencyjnymi z zakresu normy (nie dla achondroplazji).</p> <p>W badaniu 111-206 w ramach analizy post-hoc oceniono również procentową zmianę wzrostu chorych (w porównaniu ze średnim wzrostem u dzieci zdrowych w tym samym wieku i tej samej płci). Procentową zmianę wzrostu u chorych w porównaniu z dziećmi o średnim wzroście obliczono jako średnia zmiana względem wartości początkowej (LSM)/średni przyrost wzrostu × 100%.</p>	<p>Im większa zmiana wzrostu chorego względem wartości początkowych, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat MCID w populacji chorych z achondroplazją.</p> <p>Z klinicznego punktu widzenia pomiary wzrostu są niezbędne do prowadzenia rejestrów wzrostu fizycznego. Jest to szczególnie istotne w przypadku monitorowania wzorców wzrostu niemowląt i dzieci [Warrier 2023], dlatego należy wnioskować, że zmiana wzrostu jest istotnym klinicznie punktem końcowym w populacji chorych z achondroplazją.</p>

⁷ początkowo eksploracyjny punkt końcowy dot. stosunku do wartości początkowej proporcji kończyn, został zmieniony na drugorzędowy punkt końcowy w czasie badania poprzez zmianę protokołu (1 lutego 2019 r.), ze względu na jego potencjalne znaczenie kliniczne i informacje zwrotne od organów ochrony zdrowia

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Inne wskaźniki wzrostu	111-206 (Savarirayan 2024)	W badaniu 111-206 przedstawiono również wyniki dla wskaźników wzrostu, takich jak zmiana względem wartości początkowych długości górnej części ciała, obwodu głowy, rozstawu ramion, długości ramienia, długości przedramienia, długości dolnej części ciała, długości uda, długości od kolan do pięt oraz długości kości piszczelowej.	Zwiększenie wartości wskaźników wzrostu świadczy o skuteczności stosowanego leczenia.	
Stężenie markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy	111-202, 111-205 (Savarirayan 2019) 111-206 (Savarirayan 2024) 111-301 (Savarirayan 2020)	Zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy, stężenia markera kostnienia endochondralnego w czasie rzeczywistym w odniesieniu do wartości początkowej stanowiła w badaniu 111-301 drugorzędowy punkt końcowy. Stężenie CXM w surowicy oceniano w badaniu 111-202, 111-205 oraz 111-206 w ramach farmakodynamicznych punktów końcowych. CXM jest specyficznym markerem dla endochondralnej osteogenezy.	Wzrost stężenia CXM wskazuje na poprawę procesu kostnienia chrzęstnego pod wpływem leczenia. Wzrost zawartości mineralnej kości i gęstości kości świadczy o skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji o walidacji oraz istotnej klinicznie zmianie dla stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy, jednak zgodnie z dokumentem EMA EPAR 2021, biorąc pod uwagę, że klinicznie istotny i wiarygodny parametr skuteczności - AGV – został również użyty jako parametr farmakodynamiczny, stężenie markera CXM może być wykorzystane jako odniesienie, a brak jego walidacji i związane z tym niepewności nie są uważane za kluczowe. Wzrost zawartości mineralnej kości i gęstości kości w odniesieniu do wartości początkowych świadczy o poprawie, dlatego należy wnioskować, że te punkty końcowe są istotne klinicznie w populacji chorych z achondroplazją.
Stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP)	111-202, 111-205 (Savarirayan 2019) 111-206 (Savarirayan 2024)	Stężenie cGMP w osoczu oraz w moczu oceniano w badaniu 111-202, 111-205 oraz 111-206 w ramach farmakodynamicznych punktów końcowych.	Wzrost stężenia cGMP w moczu/osoczu wskazuje na aktywność farmakologiczną WOS.	Nie odnaleziono informacji o walidacji oraz istotnej klinicznie zmianie dla tego punktu końcowego, jednak zgodnie z dokumentem EMA EPAR 2021, biorąc pod uwagę, że klinicznie istotny i wiarygodny parametr skuteczności - AGV – został również użyty jako parametr farmakodynamiczny, stężenie cGMP może być wykorzystane jako odniesienie, a brak jego walidacji i związane z tym niepewności nie są uważane za kluczowe.
Wiek kostny	111-202, 111-205	W badaniach oceniono wiek kostny oraz zawartość mineralną kości i gęstość kości.	Postępowanie wieku kostnego w normie	Wiek kostny, który jest o 0,5 roku wyższy lub niższy od prawidłowej wartości, może nie mieć znaczenia klinicznego. Ponadto wiek kostny uznaje się za klinicznie nieprawidłowy, jeśli

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	(Savarirayan 2019) 111-301 (Savarirayan 2020)	<p>Wzrost kości i wiek kostny oceniono za pomocą zdjęć rentgenowskich nadgarstka/dłoni.</p> <p>Wiek kostny oceniano metodą Greulich'a i Pyle'a przy użyciu zdjęć rentgenowskich lewej ręki i nadgarstka.</p> <p>Wpływ WOS na morfologię i patologię kości oceniono za pomocą promieniowania rentgenowskiego oraz wpływ na gęstość mineralną kości i zawartość mineralną kości za pomocą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej</p>	świadczy o skuteczności leczenia.	wykracza poza 2 odchylenia standardowe wieku chronologicznego [Gerges 2020].
Wskaźniki związane ze snem	111-206 (Savarirayan 2024)	<p>W badaniu 111-206 ocenie poddano wskaźniki związane ze snem (liczba epizodów/godz.) badane za pomocą polisomnografii takie jak: wskaźnik bezdechu i spłycenia oddechu, wskaźnik bezdechu ośrodkowego, wartość desaturacji na godzinę $\geq 3\%$, wskaźnik obturacji.</p>	Brak pogorszenia wskaźników związanych ze snem lub ich poprawa wskazuje na skuteczność stosowanego leczenia.	<p>MCID w populacji chorych z obturacyjnym bezdechem sennym dla wskaźnika bezdechu i niedotlenienia określono jako 5 epizodów/godz. (zgodnie z opinią eksperta) [Kim 2017_suppl].</p> <p>Stopień nasilenia wskaźnika bezdechu i niedotlenienia klasyfikuje się jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak/minimalny: <5 epizodów/godz. • łagodny: ≥ 5, ale < 15 epizodów/godz. <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany: ≥ 15, ale < 30 epizodów/godz. • ciężki: ≥ 30 epizodów/godz. [Division of Sleep Medicine 2024] <p>Bezdech senny w ACH nie tylko skutkuje koniecznością interwencji chirurgicznej, ale w rzadkich przypadkach wiąże się również z nagłym zgonem [Savarirayan 2024]. W związku z powyższym, w opinii analityków, ocenę wskaźników związanych ze snem należy traktować jako klinicznie istotny punkt końcowy.</p>
Wyniki rezonansu magnetycznego	111-206 (Savarirayan 2024)	<p>W badaniu 111-206 ocenie poddano morfologię czaszki oraz mózgu, w tym m.in. otworu wielkiego czaszki oraz wymiary komór i miąższu mózgu.</p>	Zwiększenie objętości twarzy/zatok/mózgu/komór mózgu/sklepienia czaszki/ oraz powierzchni otworu wielkiego/rdzenia	<p>Nie odnaleziono informacji na temat MCID w populacji chorych z achondroplazją.</p> <p>Nieprawidłowe kostnienie śródchrzęstne czaszki i podstawy czaszki mogą prowadzić do hipoplazji środkowej części twarzy i zwężenia otworu</p>

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			kręgowego względem wartości początkowych świadczy o skuteczności stosowanego leczenia.	wielkiego oraz są głównymi czynnikami prowadzącymi do zwiększonej częstości występowania nagłych zgonów u dzieci z achondroplazją w wieku poniżej 5 lat. Mogą one powodować również zaburzenia oddychania podczas snu i ucisk pnia mózgu [Savarirayan 2024]. W związku z powyższym, w opinii analityków, ocenę wskaźników związanych ze snem należy traktować jako klinicznie istotny punkt końcowy.
Wynik w kwestionariuszu ITQoL	111-206 (Savarirayan 2024)	<p>Kwestionariusz ITQoL jest narzędziem oceniającym jakość życia zgodnie z definicją zdrowia WHO, która obejmuje dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny, a nie tylko brak choroby.</p> <p>ITQoL ocenia również jakość życia rodziców/opiekunów. W badaniu 111-206 wykorzystano pełnowymiarową, 97-punktową wersję kwestionariusza.</p> <p>Kwestionariusz ITQoL jest przeznaczony dla chorych w wieku od 2 miesięcy do 5 lat.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu ITQoL tym wyższa jakość życia chorego.	Nie odnaleziono informacji o istotnej klinicznie zmianie dla wyniku w kwestionariuszu ITQoL w populacji docelowej. Jakość życia wpływa na obciążenie chorych i ich opiekunów, zatem w opinii analityków ocenę jakości życia według kwestionariusza ITQoL należy uznać za istotną klinicznie.
Wynik w kwestionariuszu WeeFIM II	111-206 (Savarirayan 2024) 111-301 (Savarirayan 2020)	<p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM względem wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-301 drugorzędowy punkt końcowy⁸.</p> <p>Kwestionariusz WeeFIM II jest narzędziem oceny aktywności życia codziennego, które mierzy sprawność funkcjonalną w trzech domenach: samoopieka, mobilność i funkcje poznawcze.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu WeeFIM II tym większy poziom niezależności chorego/opiekuna.	Nie odnaleziono informacji o istotnej klinicznie zmianie dla wyników w kwestionariuszach BSID-III, WeeFIM II, PedsQL i QoLISSY w populacji docelowej. Jakość życia wpływa na obciążenie chorych i ich opiekunów, zatem w opinii analityków ocenę jakości życia według kwestionariuszy WeeFIM II, BSID-III, PedsQL i QoLISSY należy uznać za istotną klinicznie.

⁸ początkowo eksploracyjny punkt końcowy dot. oceny potencjalnych zmian w niezależności funkcjonalnej, został zmieniony na drugorzędowy punkt końcowy w czasie badania poprzez zmianę protokołu (1 lutego 2019 r.), ze względu na potencjalne znaczenie kliniczne i informacje zwrotne od organów ochrony zdrowia

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Kwestionariusz WeeFIM ocenia wyniki dziecka z perspektywy opiekuna, zatem wskazuje także na obciążenie opieką dla rodzin i opiekunów dzieci z achondroplazją.</p> <p>Kwestionariusz WeeFIM II jest zwalidowany dla chorych w wieku od 6 miesięcy do 18 lat.</p> <p>Całkowity wynik w kwestionariuszu WeeFIM II zawiera się w przedziale od 18 (najgorszy wynik) do 126 (najlepszy wynik).</p>		<p>Ponadto w badaniu 111-301 początkowo eksploracyjne punkty końcowe dot. wyników w kwestionariuszu WeeFIM, PedsQL i QoLISSY zostały zmienione na drugorzędowe punkty końcowe w czasie badania poprzez zmianę protokołu (1 lutego 2019 r.), ze względu na ich potencjalne znaczenie kliniczne i informacje zwrotne od organów ochrony zdrowia.</p>
Wyniku w kwestionariuszu BSID-III	111-206 (Savarirayan 2024)	<p>Kwestionariusz BSID-III jest narzędziem przeznaczonym dla chorych dzieci w wieku od 1 do 42 miesięcy.</p> <p>Kwestionariusz obejmuje następujące domeny: poznawczą, językową (receptywną i ekspresyjną) oraz domeny motoryki dużej i małej.</p> <p>Dodatkowo dostępna jest domena społeczno-emocjonalna oraz zachowań adaptacyjnych, które wypełniane są przez rodzica lub opiekuna.</p> <p>Kwestionariusz ma zastosowanie kliniczne i badawcze jako ocena diagnostyczna dla małych dzieci z różnymi zaburzeniami i niepełnosprawnościami i odzwierciedla aktualne standardy oceny rozwoju we wczesnym dzieciństwie.</p> <p>Wymagany czas wypełniania kwestionariusza wynosi od 15 do 60 minut w zależności od poziomu rozwoju dziecka i jego współpracy.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu BSID-III tym większy poziom sprawności chorego.	
Wyniku w kwestionariuszu PedsQL	111-301 (Savarirayan 2020)	<p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych stanowiła w</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu PedsQL tym lepsza jakość życia związana ze zdrowiem chorego.	

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>badaniu 111-301 drugorzędowy punkt końcowy⁹.</p> <p>Kwestionariusz PedsQL jest narzędziem umożliwiającym ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u dzieci i młodzieży. Kwestionariusz składa się z 4 domen: funkcjonowanie fizyczne (8 elementów), emocjonalne (5 elementów), społeczne (5 elementów) i szkolne (3-5 elementów). Dostępne są wersje kwestionariusza do samodzielnego raportowania przez dziecko oraz do raportowania przez opiekuna/rodzica. Całkowity wynik w kwestionariuszu zawiera się w przedziale od 0 (najgorsza jakość życia) do 100 (najlepsza jakość życia).</p>		
<p>Wyniku w kwestionariuszu QoLISSY</p>	<p>111-301 (Savarirayan 2020)</p>	<p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-301 drugorzędowy punkt końcowy¹⁰.</p> <p>Kwestionariusz QoLISSY jest specyficznym dla choroby narzędziem do oceny wyników zgłaszanych przez chorych, składającym się z pytań w 7 domenach - fizyczna (6 elementów), społeczna (8 elementów), emocjonalna (8 elementów), zdolności radzenia sobie (10 elementów), przekonania na temat wzrostu (4 elementy),</p>	<p>Im wyższy wynik w kwestionariuszu QoLISSY tym lepsza jakość życia związana ze zdrowiem chorego.</p>	

⁹ początkowo eksploracyjny punkt końcowy dot. oceny potencjalnych zmian w jakości życia związanych ze zdrowiem, został zmieniony na drugorzędowy punkt końcowy w czasie badania poprzez zmianę protokołu (1 lutego 2019 r.), ze względu na jego potencjalne znaczenie kliniczne i informacje zwrotne od organów ochrony zdrowia

¹⁰ początkowo eksploracyjny punkt końcowy dot. oceny potencjalnych zmian w jakości życia związanych ze zdrowiem, został zmieniony na drugorzędowy punkt końcowy w czasie badania poprzez zmianę protokołu (1 lutego 2019 r.), ze względu na jego potencjalne znaczenie kliniczne i informacje zwrotne od organów ochrony zdrowia

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przyszłości (5 elementów) i wpływu na rodziców (10 elementów). Dostępne są wersje kwestionariusza do samodzielnego raportowania przez dziecko, jak i do raportowania przez opiekuna/rodzica.</p> <p>Całkowity wynik w kwestionariuszu zawiera się w przedziale od 0 (najgorsza jakość życia) do 100 (najlepsza jakość życia).</p>		
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC¹¹, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

¹¹ ang. *absolute neutrophil count* – bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> umiarkowane; 	<p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

Punkt końcowy	Badanie*	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • łagodne. 		
	111-202, 111-205 (Savarirayan 2019) 111-206 (Savarirayan 2024)	Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) raportowano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka) w wersji 4.0/4.03.		
	111-301 (Savarirayan 2020) 111-302 (Savarirayan 2021)	<p>Bezpieczeństwo oceniano, badając częstość występowania, stopień nasilenia (określony przy użyciu Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4) i związek z badanym lekiem wszystkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, raportowanych w czasie trwania badania. Ponadto oceniano zmiany w stosunku do wartości początkowych w klinicznych wynikach laboratoryjnych i parametrach życiowych.</p> <p>Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie ze słownikiem MedDRA w wersji 22.</p>		

*odstępiono do przedstawienia definicji punktów końcowych dla badań RWE opublikowanych w postaci posterów i bastraktów konferencyjnych ze względu na brak wystarczających danych

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 6 analityków ([REDACTED]) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD VOXZOGO®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 17.10.6);
- jako nadrzędne źródło danych traktowano dane opublikowane. Ekstrakcję wyników przeprowadzono na podstawie:
 - dla badania 111-301/302 – publikacji *Savarirayan 2020* i *Savarirayan 2021* (badanie główne i przedłużenie badania) oraz abstraktów konferencyjnych 111-302 (*Savarirayan 2024*)_ab konf, 111-302 (*Savarirayan 2024a*)_ab konf a także posterów 111-302 (*Savarirayan 2024*)_poster, 111-302 (*Savarirayan 2024_a*)_poster (przedłużenie badania). [REDACTED]
 - dla badania 111-206/208 – publikacji *Savarirayan 2024* (badanie główne) oraz abstraktu konferencyjnego 111-208 (*Savarirayan 2024*)_ab konf a także posteru 111-208 (*Savarirayan 2024*)_poster. [REDACTED]
 - dla badania 111-202/205 – publikacji *Savarirayan 2019* (badanie główne) oraz abstraktu konferencyjnego 111-205 (*Hoover-Fong 2024*)_ab konf a także posteru 111-205 (*Hoover-Fong 2024*)_poster (przedłużenie badania). [REDACTED]
- z publikacji *Savarirayan 2020* nie ekstrahowano wyników dot. zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występujących z częstością <5,0% chorych w grupie randomizowanych do leczenia WOS oraz z publikacji *Savarirayan 2024* występujących

z częstością <5,0% w grupie wszystkich chorych otrzymujących WOS. Ekstrakcję TEAE z publikacji *Savarirayan 2019* ograniczono do zdarzeń występujących z częstością $\geq 20\%$ w grupie wszystkich chorych otrzymujących WOS z uwagi na niewielką liczbę chorych w poszczególnych kohortach;

- z publikacji *Savarirayan 2020* nie ekstrahowano danych z wykresów, z wyjątkiem wykresów przedstawiających wyniki dla podgrup chorych i wykresu stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy;
- z publikacji *Savarirayan 2021* nie ekstrahowano wykresów typu *Spaghetti Plot*;
- z posteru *111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster* oraz *111-302 (Savarirayan 2024)_poster* nie ekstrahowano wykresów typu *Box Plot*;
- jeżeli dla tego samego punktu końcowego w publikacji *Savarirayan 2020* dostępne były wyniki w postaci średniej, mediany oraz LSM, przedstawiono tylko LSM;
- wyniki skuteczności ekstrahowano jedynie w postaci średniej zmiany względem wartości początkowych (nie ekstrahowano wyników w postaci średniej i mediany w danym okresie obserwacji);
- nie ekstrahowano wyników analiz wrażliwości, gdyż dane te były zgodne z analizą główną w badaniu;
- z publikacji *Savarirayan 2020* i *Savarirayan 2021* w wynikach skuteczności nie liczone parametrów względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko obliczenia i p-wartości dostępne w publikacji. W publikacji *Savarirayan 2024* wszystkie analizy przedstawiono w sposób opisowy, a niektóre z nich nie były kontrolowane pod kątem błędu typu I, co sugeruje, że wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Chociaż przeprowadzono analizy statystyczne, autorzy nie wnioskowali o istotności statystycznej w sposób formalny dla wszystkich wyników. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy również nie wnioskowano o IS różnic między grupami;
- z publikacji *Savarirayan 2021* ekstrahowano jedynie wyniki dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tyg. przedstawione w publikacji *Savarirayan 2020*;
- w badaniu *111-202* skuteczność i bezpieczeństwo WOS ekstrahowano dla kohorty 3 i 4 (odstąpiono od ekstrakcji wyników dla kohorty 1 i 2), gdyż jedynie w tych grupach dawkowanie badanej interwencji w całym okresie obserwacji było zgodne z *ChPL VOXZOGO®*;
- w badaniu *111-202* i *111-205* w przypadku braku danych dla chorych przyjmujących WOS w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. oraz 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc ekstrahowano wyniki dla chorych ogółem (dotyczy

wyników bezpieczeństwa i następujących punktów końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane, TEAE ogółem, obecność przeciwciał przeciwlękowych i neutralizujących);

- w badaniu 111-206 skuteczność i bezpieczeństwo WOS oceniano w populacji chorych FAS (wszyscy chorzy) a także w populacji chorych FAS (chorzy randomizowani). Populacja FAS (wszyscy chorzy) obejmowała zarówno chorych randomizowanych do leczenia WOS lub PLC, jak i dodatkowo 11 chorych otrzymujących WOS w celu określenia odpowiedniej dawki leku do dalszego stosowania w badaniu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji FAS (wszyscy chorzy);
- w badaniu 111-208 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych FAS (wszyscy chorzy);
- nie ekstrahowano wyników dla pojedynczych chorych;
- z publikacji *Savarirayan 2019* oraz *Savarirayan 2020* nie ekstrahowano wyników farmakokinetycznych;
- z publikacji *Savarirayan 2019* nie ekstrahowano zmiany AGV względem wartości początkowej przedstawionej w 12-miesięcznych interwałach (ograniczono ekstrakcję wyników jedynie do 6-miesięcznych interwałów);
- z publikacji *Savarirayan 2020* oraz *Savarirayan 2024* nie ekstrahowano wyników dotyczących ciśnienia krwi oraz zmian w układzie sercowo naczyniowym;
- nie ekstrahowano danych dotyczących analiz wrażliwości, z wyjątkiem analizy wrażliwości dla podgrup wyróżnionych ze względu na wiek;
- OR, RD, NNT/NNH dla wyników dotyczących bezpieczeństwa obliczano samodzielnie i samodzielnie interpretowano IS;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED];

- nie odczytywano danych z wykresów, w przypadku braku podania na wykresach dokładnych danych liczbowych;
- w związku z dostępnością dla badań RWE jedynie wyników z abstraktów konferencyjnych i brakiem dostępu do publikacji pełnotekstowych, nie dokonywano obliczeń własnych na podstawie danych z abstraktów;

-
- z publikacji *Savarirayan 2024_brief report* ekstrahowano wyniki z publikacji głównej oraz dla najdłuższego okresu obserwacji (4,5 roku) z suplementu do badania;
 - wyniki dla chorych w podgrupach z publikacji *Savarirayan 2024_brief report* przedstawiono wyłącznie na podstawie publikacji głównej (odstąpiono od ekstrakcji wyników dla chorych w podgrupach z suplementu do badania);
 - z publikacji *Savarirayan 2024_brief report* odstąpiono od ekstrakcji wykresów, gdyż były one zbieżne z wyekstrahowanymi wykresami z posteru 111-302 (*Savarirayan 2024_a)_poster*.
-

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 17.10.6.

Na podstawie przeprowadzonej oceny *RoB-2* dla badań 111-301 i 111-206, ryzyko błędu systematycznego zarówno ogółem, jak i w poszczególnych kategoriach, określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań 111-301 i 111-206 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 111-301	Badanie 111-206
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)			
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	T	T
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T	T
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N	PN ¹²
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N	N
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N	N
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T	PT ¹³
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i>	n/d	n/d

¹² należy podkreślić, że czynnik stratyfikacyjny w badaniu stanowił jedynie wiek chorych. Nie zastosowano innych czynników stratyfikujących. Pod względem wieku nie obserwowano rozbieżności w obrębie danej kohorty. W badaniu występowały różnice między grupami w zakresie wartości początkowych dotyczących płci, wzrostu i szybkości wzrostu. Obserwowane rozbieżności wynikają najprawdopodobniej z bardzo małej liczby chorych włączonych do każdej z grup, natomiast charakterystyka wyjściowa i parametry wzrostu były ogólnie reprezentatywne dla populacji pediatrycznej z achondroplazją.

¹³ analiza skuteczności obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji badanej lub placebo w ramach podwójnie zaślepionego badania – zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji w grupie 64 chorych poddanych randomizacji, 64 zostało uwzględnionych w analizie skuteczności, a dodatkowo nie wskazano, że chorzy otrzymali leczenie inne niż zostało przypisane podczas randomizacji.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 111-301	Badanie 111-206
	Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?		
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	T	N ¹⁴
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	PN ¹⁵
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	PN
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N	N
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N	N
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N	N
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed	T	T

¹⁴ Dla części drugorzędowych punktów końcowych np. wskaźników związanych ze snem, wyników rezonansu magnetycznego, czy wyników jakości życia nie przedstawiono wyników w populacji obejmującej wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych

¹⁵ W badaniu została przeprowadzona analiza wrażliwości z wykorzystaniem imputacji brakujących danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Natomiast, zgodnie z planem analizy statystycznej nie przeprowadzono imputacji brakujących danych dla wyników przedstawionych w sposób opisowy

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>Badanie 111-301</i>	<i>Badanie 111-206</i>
	udostępnieniem do analizy niezaslepionych danych końcowych?		
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N	N
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N	N
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹⁶ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż

1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Badanie 111-301

Moc do wykrycia różnicy 1,75 cm/rok między grupą WOS a grupą PLC w zmianie AGV po 12 mies. w porównaniu z wartością początkową wynosiła około 90% przy zaplanowanej liczebności obu grup zrandomizowanych w badaniu wynoszącej 55 chorych w grupie. Założono, że łączne SD dla zmiany AGV w porównaniu z wartością początkową wynosiło 2,80 cm/rok, przy użyciu dwustronnego, dwupróbkowego testu t na poziomie istotności 0,05. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4, stosując procedurę Proc MIXED.

Ogólny poziom błędów I rodzaju w rodzinie testów (ang. *type I family-wise error rate*) dla testowania pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w modelu ANCOVA był kontrolowany na dwustronnym poziomie istotności 0,05

przy użyciu trzyetapowej procedury porównań wielokrotnych. Zgodnie z tą procedurą, przejście do następnego kroku następowało tylko wtedy, gdy hipotezy zerowe w danym kroku i poprzednim kroku (krokach) zostały odrzucone na poziomie istotności 0,05 na korzyść WOS. W przypadku gdy jakakolwiek hipoteza zerowa w ramach etapu nie została odrzucona lub została odrzucona, ale nie na korzyść WOS, testy hipotez odpowiadające wszystkim kolejnym etapom nie zostały uznane za potwierdzające. Wszystkie testy hipotez były dwustronne.

Modele, w których testowano różnicę w leczeniu zawsze obejmowały następujące początkowe zmienne towarzyszące:

- warstwy (mężczyźni w stadium Tannera I, kobiety w stadium Tannera I, mężczyźni w stadium Tannera >I, kobiety w stadium Tannera >I);
- wiek;
- AGV;
- wskaźnik Z-score wzrostu do wieku.

Zgodnie z planem analizy statystycznej procedura wielokrotnej imputacji, tj. PROC MI, została wykorzystana w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego do uwzględnienia brakujących danych. Jednak jeśli dane do zastosowania tej procedury były niewystarczające, wykorzystywano wcześniej określone podejście alternatywne, stosując wartość początkową AGV jako ostatni dostępny pomiar wzrostu. Z uwagi na to, iż było tylko dwóch chorych z brakującymi danymi, podejście imputacji zostało zastosowane do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego. Dwóm chorym w ramieniu leczonym WOS, bez oceny wzrostu w 52. tygodniu, przypisano brakujący pomiar w 52. tygodniu, stosując początkową wartość AGV. Następnie imputowane wartości zostały wykorzystane do obliczenia AGV i Z- score wzrostu do wieku w 52. tygodniu.

Przeprowadzono również sześć zaplanowanych analiz podgrup dla każdego z pierwszorzędowych i dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. Różnica wraz z 95% CI między średnią zmianą najmniejszych kwadratów w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w grupie leczonej została przedstawiona na wykresach dla wszystkich chorych ogółem oraz w każdej z podgrup.

Badanie 111-302

Na opisowych wykresach zbiorczych przedstawiono AGV w 6-miesięcznych odstępach dla łącznej liczby 121 dzieci zrandomizowanych do badania, wykorzystując wszystkie dostępne

dane z początkowego badania obserwacyjnego, RCT i otwartego przedłużenia badania. Uzyskano sześć ocen średniej (SD) AGV [cm/rok] w odstępach 6-miesięcznych na podstawie pomiarów wzrostu rozpoczętych 52 tygodnie przed randomizacją do badania kontrolowanego placebo i zakończonych 104 tygodnie po randomizacji.

Wyniki proporcji górnego segmentu ciała do dolnego dla grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w odstępach 6-miesięcznych przez łącznie 24 miesiące w postaci wykresu liniowego, jako analizę kowariancji (ANCOVA) ze średnią LS zmiany w stosunku do wartości początkowej z 95% CI. Oddzielne modele ANCOVA umożliwiły przedstawienie średniej zmiany LS od wartości początkowej w każdym punkcie czasowym dla uczestników, którzy ukończyli 2-letnią obserwację. Wykorzystując ten sam model ANCOVA, obliczono wynik Z-score wzrostu do wieku i przedstawiono go jako różnicę w średniej zmianie LS pomiędzy grupą WOS i grupą PLC→WOS. Wzrost został przekształcony w odpowiedni dla wieku i płci wynik wskaźnika Z-score wzrostu do wieku poprzez porównanie z normami referencyjnymi *Centers for Disease Control and Prevention*.

Badanie 111-206

Nie przeprowadzono obliczeń wielkości próby w sposób formalny w celu zwiększenia mocy badania, ponieważ nie przeprowadzono testów potwierdzających.

Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wosorytydu lub placebo podczas badania. Skuteczność WOS oceniano w populacji chorych FAS (wszyscy chorzy) a także w populacji chorych FAS (chorzy randomizowani). W ramach niniejszej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji FAS (wszyscy chorzy). W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji wszystkich chorych otrzymujących WOS.

Do testowania pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności wykorzystano modele ANCOVA, w celu określenia średniej różnicy najmniejszych kwadratów dla zmiany w stosunku do wartości początkowej między wosorytydem a placebo. Modele, w których testowano różnicę w leczeniu obejmowały następujące zmienne towarzyszące: wartość początkową wieku, płeć, warstwy randomizacji, roczną szybkość wzrostu i wartości początkowe dla wyników badania. Wszystkie analizy przedstawiono w sposób opisowy, bez

kontroli pod kątem błędu typu I. Modele ANCOVA zostały opracowane dla populacji pierwotnej analizy skuteczności i według kohorty.

Wzrost został przekształcony w odpowiedni dla wieku i płci wynik Z-score wzrostu do wieku poprzez porównanie z wartościami referencyjnymi *Centers for Disease Control and Prevention*. W celu oceny procentowego przyrostu wzrostu (średnia zmiana najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej) uczestników badania w porównaniu ze średnim wzrostem dzieci w tym samym wieku i tej samej płci, na podstawie danych dotyczących 50. percentyla wzrostu z wykresów wzrostu, przeprowadzono analizę statystyczną post-hoc.

Badanie 111-202

Do analizy bezpieczeństwa i skuteczności włączono wszystkich chorych. Dane zebrane podczas leczenia porównano z danymi przed leczeniem zebranymi w czasie wstępnego badania obserwacyjnego.

Dane dotyczące rocznej szybkości wzrostu (AGV), które opierały się na pomiarach wzrostu wykonywanych co 3 miesiące, zostały podsumowane przy użyciu statystyk opisowych, przy czym roczna szybkość wzrostu w czasie ostatnich 6 miesięcy badania wstępnego służyła jako wartość początkowa.

Wzrost został przekształcony w odpowiedni dla wieku i płci wynik wskaźnika Z-score wzrostu do wieku poprzez porównanie z normami referencyjnymi *Centers for Disease Control and Prevention*, gdzie wyższe wyniki wskazują na poprawę.

Przedziały ufności na poziomie 95% dla zmian w stosunku do wartości początkowej w wyniku AGV, wskaźnika Z-score wzrostu do wieku i proporcji górnego segmentu ciała do dolnego zostały oparte na jednopróbkowych testach t-Studenta przy założeniu normalności i zostały uważane za opisowe. Nie dokonano żadnych korekt dla porównań wielokrotnych.

4. Ocena skuteczności WOS w badaniu 111-301 oraz 111-302

Skuteczność WOS w czasie 52 tyg. obserwacji została oceniona na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania 111-301 (publikacja *Savarirayan 2020*) względem następujących punktów końcowych:

- zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych;
- zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowych;
- zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowych;
- zmiana we wskaźnikach wzrostu względem wartości początkowych;
- jakość życia – zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL, QoLISSY i WeeFIM względem wartości początkowych;
- biomarkery metabolizmu kości.

Długoterminową skuteczność WOS w czasie 104 tyg. (data odcięcia danych: 2 listopada 2020 r.)¹⁷ obserwacji oceniono w ramach otwartego, długoterminowego badania 111-302 (publikacja *Savarirayan 2021*), stanowiącego przedłużenie badania 111-301, względem poniższych punktów końcowych:

- zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych;
- zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowych;
- zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowych;
- biomarkery metabolizmu kości.

W badaniu 111-301 chorzy otrzymywali WOS w dawce 15 µg/ kg mc. lub PLC. Chorzy, którzy ukończyli 52 tyg. badania 111-301 zostali włączeni do trwającego przedłużenia badania (badanie 111-302). Wszyscy chorzy kontynuowali przyjmowanie WOS w dawce 15,0 µg/kg mc.

¹⁷ uczestnicy ukończyli 1 rok przedłużenia badania

Do badania 111-302 włączono 119 chorych, w tym 58 chorych z grupy WOS i 61 chorych z grupy PLC uczestniczących w podwójnie zaślepionym badaniu 111-301.

Dodatkowo uwzględniono również wyniki dla jakości życia przedstawione w posterze 111-302 (*Savarirayan 2024_a*)_poster i abstrakcie konferencyjnym 111-302 (*Savarirayan 2024_a*)_ab konf. oraz wyniki dotyczące proporcji górnego segmentu ciała do dolnego i wieku kostnego przedstawione w posterze 111-302 (*Savarirayan 2024*)_poster i abstrakcie konferencyjnym 111-302 (*Savarirayan 2024*)_ab konf.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

W badaniu 111-301 pierwszym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości początkowej w rocznej szybkości wzrostu w 52. tyg. leczenia, u chorych którym podawano codziennie podskórne wstrzyknięcia WOS w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą PLC.

AGV jest kluczowym wskaźnikiem wzrostu kości. Im większy wzrost wartości AGV względem wartości początkowych, tym szybsze tempo wzrostu chorego.

Średnia zmiana AGV obliczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości początkowych, wskazuje na zmianę o 1,71 cm/rok w przypadku grupy leczonej WOS i o 0,13 cm/rok w grupie leczonej PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. Zgodnie z informacją przedstawioną przez EMA przyjmuje się, że różnica ta oznacza istotną korzyść kliniczną, ponieważ przywraca ok. 75% szacowanego deficytu AGV [EMA EPAR 2021].

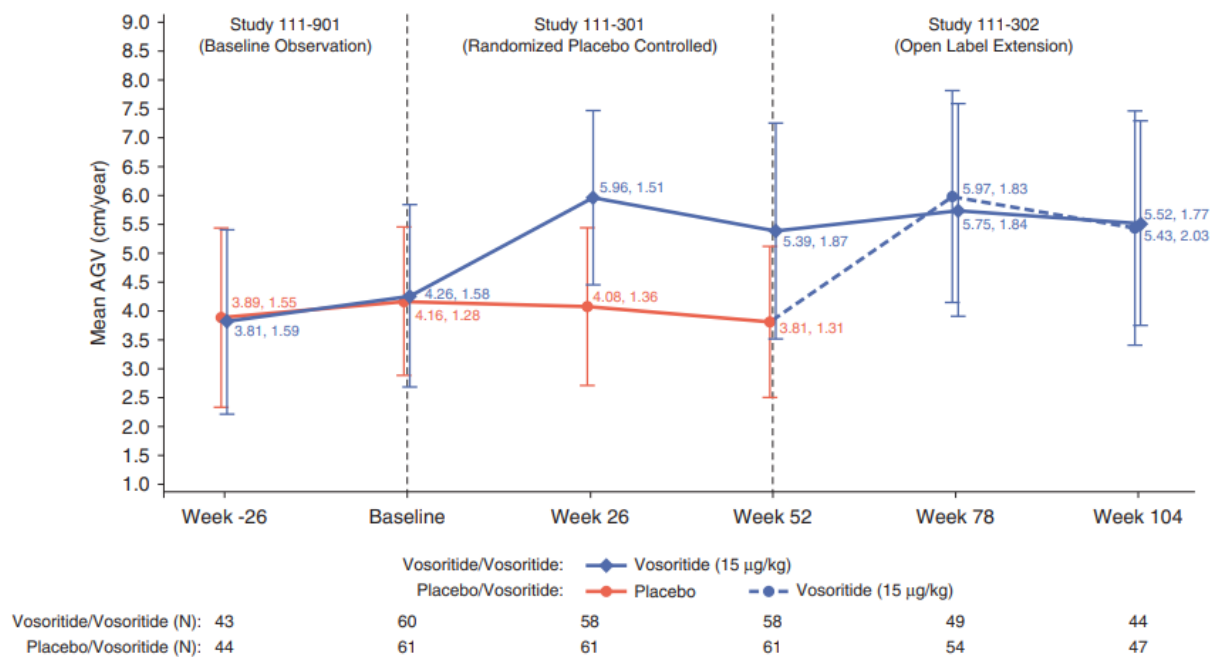
Wyniki dla podgrup chorych (w zależności m.in. od płci, wieku, początkowej wartości Z-score wzrostu do wieku i AGV) dot. rocznej szybkości wzrostu względem wartości początkowych przedstawiono w załączniku 17.2. Wyniki analizy w podgrupach chorych były w większości spójne z analizą przeprowadzoną w populacji chorych ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.



Rysunek 3.

Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) w czasie 104 tyg. na podstawie obserwowanych danych¹⁸ w badaniu 111-302^{*19}



*dane w postaci średniej (SD) [cm/rok]

Źródło: Savarirayan 2021

4.2. Z-score wzrostu do wieku

Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowej stanowiła w badaniu 111-301 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Wskaźnik Z-score wzrostu do wieku jest miarą wzrostu, skorygowaną o wiek i płeć w odniesieniu do średniego wzrostu w populacji ogólnej. Umożliwia porównanie dwóch

¹⁸ Przyczyną brakujących danych były zakłócenia w wizytach kontrolnych spowodowane pandemią COVID-19, podczas której wiele wizyt w ośrodkach zostało zastąpionych wizytami wirtualnymi

¹⁹ średnie (SD) dla 52 tyg. obserwacji w badaniu 111-302 różnią się od średnich (SD) dla 52 tyg. podanych w badaniu 111-301 - przyczyna rozbieżności nie jest znana

wyników z różnych prób i opisuje pozycję jednostki na krzywej wzrostu w dowolnym punkcie, w odniesieniu do rozkładu wzrostu populacji referencyjnej. Zmiana dodatnia (wzrost wartości Z-score wzrostu do wieku) względem wartości początkowych świadczy o poprawie w przyroście wzrostu chorego.

W badaniu 111-301 średnia różnica wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku obliczona metodą najmniejszych kwadratów między wosorytydem a placebo w 52. tygodniu wynosiła 0,28 cm/rok na korzyść wosorytydu. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Wyniki dla podgrup chorych (w zależności m.in. od płci, wieku, początkowej wartości Z-score wzrostu do wieku i AGV) dot. wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych przedstawiono w załączniku 17.2. Wyniki analizy w podgrupach chorych były w większości spójne z analizą przeprowadzoną w populacji chorych ogółem.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych * w badaniu 111-301

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Ogółem – populacja FAS								
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	0,27 (0,18; 0,36)	60	-0,01 (-0,10; 0,09)	61	0,28 (0,17; 0,39)	TAK p<0,0001

*wskaźniki Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku i płci udostępnionych przez *Centers for Disease Control and Prevention*

Również w przedłużeniu badania raportowano poprawę (wzrost wartości) wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych, która utrzymywała się aż do 260 tyg. (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.). Do 312 tyg. obserwacji, wskaźnik Z-score wzrostu do wieku stale wzrastał.



Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie poniżej.

[Redacted header information]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer information]



4.3. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego

Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowej stanowiła w badaniu 111-301 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Ujemna zmiana w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego świadczy o poprawie i skuteczności stosowanego leczenia. Brak pogorszenia proporcji górnego segmentu ciała do dolnego wskazuje, że wzrost zachodzi proporcjonalnie zarówno w kręgosłupie, jak i w kończynach dolnych.

W 52. tygodniu obserwacji w badaniu 111-301 średnia różnica wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego obliczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości początkowych między wosorytydem a placebo wynosiła -0,01 cm/rok. Różnica między

grupami nie była istotna statystycznie²⁰. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EMA EPAR brak pogorszenia proporcji górnego segmentu ciała do dolnego ma znaczenie kliniczne, ponieważ wskazuje, że obserwowany jest równomierny wzrost, który występuje proporcjonalnie zarówno w kręgosłupie, jak i kończynach dolnych [EMA EPAR 2021].

Wyniki dla podgrup chorych (w zależności m.in. od płci, wieku, początkowej wartości Z-score wzrostu do wieku i AGV) dot. stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych przedstawiono w załączniku 17.2. Wyniki analizy w podgrupach chorych były w większości spójne z analizą przeprowadzoną w populacji chorych ogółem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-301

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Ogółem – populacja FAS								
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	-0,03 (-0,06; 0,00)	60	-0,02 (-0,05; 0,01)	61	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE p=0,51

W długim okresie obserwacji nie zaobserwowano pogorszenia proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.). Przez cały okres badania 111-301 i 111-302 zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych utrzymywała się na relatywnie niezmiennym poziomie.

²⁰ W badaniu 111-301 zmiany w stosunku do wartości początkowych w proporcjach kończyn, w tym kończyn dolnych, górnych i rozpiętości ramion, również nie wykazały różnic

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa analiza wrażliwości w populacji chorych w wieku < 11 r. ż. (dziewczęta) oraz < 12 r.ż. (chłopcy) wykazała spójność wyników z oceną w populacji chorych ogółem (wyniki dla analizy wrażliwości przedstawiono w załączniku 17.2).

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie poniżej.

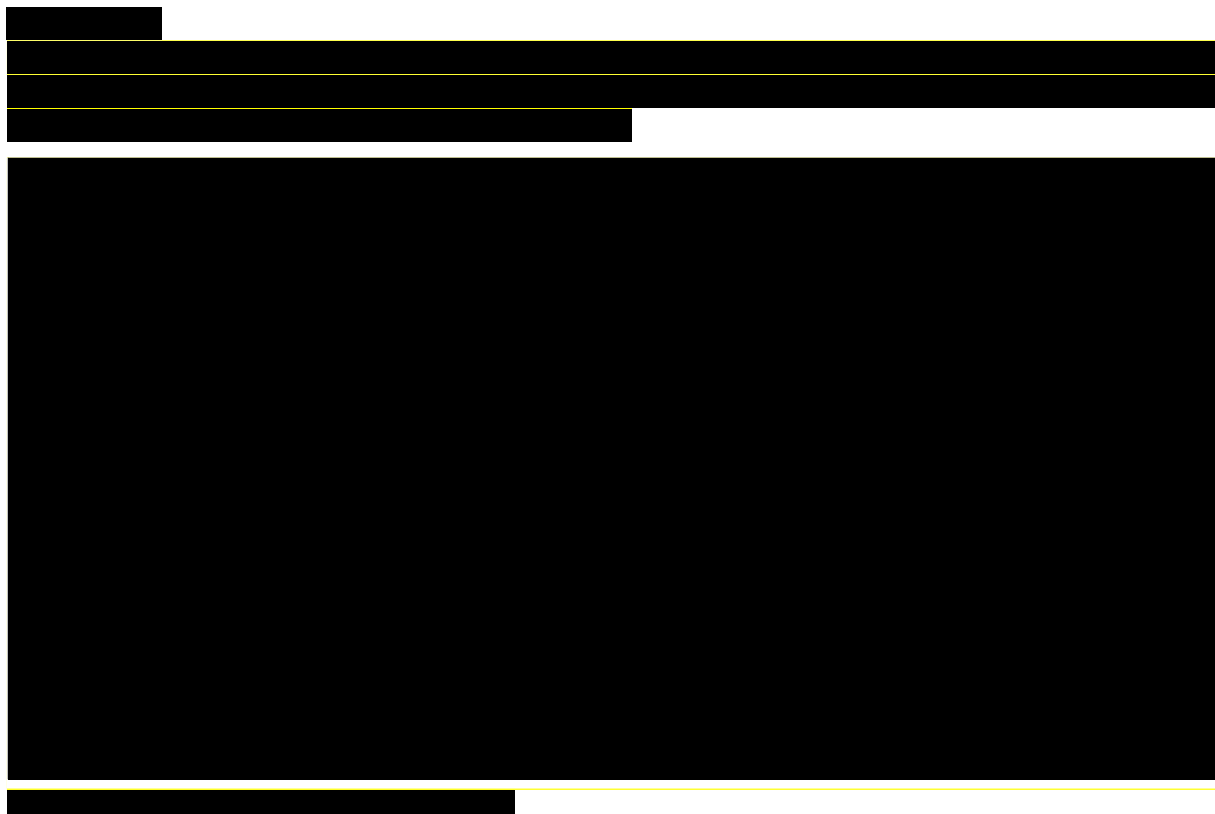
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



4.4. Zmiana wzrostu

W 52. tyg. obserwacji w badaniu 111-301 średnia różnica w zmianie wzrostu obliczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości początkowych między WOS a PLC wynosiła 1,57 cm/rok.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-301

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Ogółem – populacja FAS							
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	5,86 (5,56; 6,17)	60	4,29 (3,97; 4,61)	61	1,57 (1,21; 1,93)

4.5. Jakość życia

Po zakończeniu 52-tygodniowego okresu badania dla porównania WOS i PLC nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej za pomocą narzędzi PedsQL, QoLISSY i WeeFIM względem wartości początkowych.

Całkowity wynik w kwestionariuszu PedsQL zawiera się w przedziale od 0 (najgorsza jakość życia) do 100 (najlepsza jakość życia). Im wyższy wynik w kwestionariuszu PedsQL tym lepsza jakość życia związana ze zdrowiem chorego.

W 52. tyg. obserwacji w badaniu 111-301 mediana zmiany wyniku ogółem w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych wynosiła w grupie WOS i PLC odpowiednio -0,54 i 2,96 pkt. dla danych raportowanych przez opiekuna oraz 1,09 i 0,0 pkt dla danych raportowanych samodzielnie przez chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych w badaniu 111-301

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Populacja	WOS		PLC	
				Mediana (25., 75. percentyl)	N	Mediana (25., 75. percentyl)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych							
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	PedsQL ogółem*	Raportowane przez opiekuna	-0,54 (-7,61; 7,62)	56	2,96 (-5,43; 9,78)	57
			Raportowane samodzielnie [^]	1,09 (-6,68; 8,70)	25	0,0 (-10,87; 6,52)	33
		Funkcjonowanie emocjonalne	Raportowane przez opiekuna	5,00 (-5,00; 15,00)	56	5,00 (-5,00; 10,00)	57
			Raportowane samodzielnie [^]	0,0 (-7,50; 15,00)	25	0,0 (-10,00; 15,00)	33
		Funkcjonowanie społeczne	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-10,00; 12,50)	56	5,00 (-10,00; 12,50)	57
			Raportowane samodzielnie [^]	0,0 (-10,00; 10,00)	25	5,00 (-15,00; 5,00)	33
		Funkcjonowanie w szkole	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-15,00; 10,00)	56	0,0 (-10,00; 10,00)	57
			Raportowane samodzielnie [^]	0,0 (-15,00; 10,00)	25	0,0 (-10,00; 10,00)	33

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Populacja	WOS		PLC	
				Mediana (25., 75. percentyl)	N	Mediana (25., 75. percentyl)	N
		Wynik podsumowujący zdrowie psychospołeczne**	Raportowane przez opiekuna	1,67 (-6,66; 10,00)	56	3,33 (-6,67; 8,92)	57
			Raportowane samodzielnie^	0,0 (-6,66; 6,66)	25	-2,14 (-5,00; 4,76)	33
		Wynik podsumowujący zdrowie fizyczne***	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-9,38; 9,38)	56	0,0 (-6,25; 9,38)	57
			Raportowane samodzielnie^	0,0 (-9,38; 6,25)	25	0,0 (-12,50; 9,37)	33

*wynik ogółem (średni wynik, tj. suma wszystkich pozycji/liczba odpowiedzi we wszystkich skalach);

**wynik podsumowujący zdrowie psychospołeczne (suma wyników w poszczególnych pozycjach/liczba odpowiedzi w skalach emocjonalnej, społecznej i szkolnej);

***wynik podsumowujący zdrowie fizyczne (suma wyników w poszczególnych pozycjach/liczba odpowiedzi w skali fizycznej);

^chorzy w wieku ≥ 8 lat

Całkowity wynik w kwestionariuszu QoLISSY zawiera się w przedziale od 0 (najgorsza jakość życia) do 100 (najlepsza jakość życia). Im wyższy wynik w kwestionariuszu QoLISSY tym lepsza jakość życia związana ze zdrowiem chorego.

W 52. tyg. obserwacji w badaniu 111-301 mediana zmiany wyniku ogółem w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych wynosiła w grupie WOS i PLC odpowiednio -1,73 i 1,22 pkt dla danych raportowanych przez opiekuna oraz 0,69 i 1,39 pkt dla danych raportowanych samodzielnie przez chorego.

Skuteczność WOS w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej za pomocą kwestionariusza QoLISSY (szczególnie w odniesieniu do wyników dla domeny fizycznej oraz społecznej jakości życia) przedstawiono również na podstawie długoterminowych danych (3 lata leczenia, data odcięcia danych: 25.02.2023 r).

Po 3 latach leczenia (156 tyg. badania, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) w populacji chorych ogółem, dla wyników ogółem w kwestionariuszu QoLISSY raportowano średnią (SD) zmianę wynoszącą 3,3 (wyniki raportowane przez opiekuna) oraz 5,4 (wyniki raportowane samodzielnie przez chorych). Skuteczność wosorytydu w zakresie poprawy wyniku ogółem w kwestionariuszu QoLISSY była również widoczna w podgrupie chorych ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku oraz ze zmianą $< -0,2$ w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego.

Średnia (SD) zmiana wyniku w domenie fizycznej jakości życia wyniosła 6,0 (19,4) pkt dla wyników raportowanych przez opiekunów (N=99) oraz 6,3 (20,2) pkt dla wyników

raportowanych samodzielnie przez chorych (N=60). Z kolei w zakresie społecznej jakości życia, średnia (SD) zmiana wyniosła 2,9 (8,3) dla wyników raportowanych przez opiekunów oraz 6,8 (22,6) dla wyników raportowanych przez chorych. Należy podkreślić, że u chorych, którzy osiągnęli zmianę ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku średnia zmiana wyniku w zakresie fizycznej jakości życia była wyższa i wynosiła 11,4 (19,5) pkt dla wyników raportowanych przez opiekunów (N=38) oraz 8,5 (21,8) pkt dla wyników raportowanych samodzielnie przez chorych (N=28). Podobne wyniki raportowano w podgrupie chorych ze zmianą $< -0,2$ w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. W zakresie społecznej jakości życia, chorzy ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku osiągnęli zmianę 5,8 (15,5) dla wyników raportowanych przez opiekunów oraz 9,8 (22,8) dla wyników raportowanych samodzielnie przez chorych.

Dane te pozwalają wnioskować, że WOS poprawia HRQoL u chorych z ACH w zakresie domeny fizycznej oraz społecznej kwestionariusza, zwłaszcza wśród dzieci z większą zmianą Z-score wzrostu do wieku [111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster, Savarirayan 2024_brief report].

Zmiany wyników w pozostałych domenach kwestionariusza QoLISSY po 3 latach leczenia były mniej widoczne – średnia (SD) zmiana względem wartości początkowych w całkowitej punktacji kwestionariusza wyniosła 3,3 (15,5) pkt dla wyników raportowanych przez opiekunów oraz 5,4 (17,7) pkt dla wyników raportowanych samodzielnie przez chorych.

Dodatkowo w załączniku 17.4 przedstawiono wyniki dla wszystkich domen kwestionariusza QoLISSY dla najdłuższego okresu obserwacji (4,5 roku). Wyniki te należy interpretować z ostrożnością, ze względu na mniejszą liczbę chorych dla których dostępne były dane w 4,5-letnim okresie obserwacji.

Warto zaznaczyć, że w celu dokładnej oceny wpływu WOS na jakość życia chorych na ACH konieczne są dalsze długoterminowe wyniki badań. Niemniej jednak, w badaniach klinicznych wykazano korelację między poprawą wzrostu chorych na ACH a poprawą HRQoL [Irving 2021_poster]. W związku ze skutecznością WOS w zakresie poprawy wzrostu chorych należy zatem wnioskować o pozytywnym wpływie badanej interwencji na jakość życia chorych.

Szczegółowe wyniki po 52 tyg. i 3 latach obserwacji przedstawiono w poniższych tabelach oraz na wykresach poniżej.

Tabela 14.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych w badaniu 111-301^{*21}

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Populacja	WOS		PLC	
				Mediana (25., 75. percentyl)	N	Mediana (25., 75. percentyl)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych							
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	QoLISSY ogółem	Raportowane przez opiekuna	-1,73 (-6,94; 7,29)	57	1,22 (-3,82; 11,64)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	0,69 (-4,17; 8,34)	26	1,39 (-7,64; 9,38)	37
		Fizyczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-12,50; 12,50)	57	4,16 (-8,34; 12,50)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	4,16 (-4,17; 20,83)	26	0,0 (-8,34; 12,50)	37
		Społeczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-9,37; 9,37)	57	4,69 (-9,38; 14,07)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	0,0 (-9,37; 9,37)	26	-3,13 (-12,50; 12,50)	37
		Emocjonalna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-9,37; 6,25)	57	0,0 (-6,25; 9,37)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	0,0 (-12,50; 15,62)	26	0,0 (-9,38; 9,38)	37
		Zdolności radzenia sobie	Raportowane przez opiekuna	-2,50 (-7,50; 7,50)	57	0,0 (-7,50; 7,50)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	-2,50 (-17,50; 17,50)	26	-1,25 (-13,75; 11,25)	37
		Przekonania na temat wzrostu	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-6,25; 9,38)	57	0,0 (-12,50; 6,25)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	6,25 (-6,25; 25,00)	26	0,0 (-12,50; 12,50)	37
		Przekonania na temat przyszłości	Raportowane przez opiekuna	0,0 (-5,00; 10,00)	57	0,0 (-10,00; 5,00)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	n/d	26	n/d	37
		Przekonania na temat wpływu na rodziców	Raportowane przez opiekuna	-2,50 (-10,00; 10,00)	57	0,0 (-7,50; 15,00)	60
			Raportowane samodzielnie [^]	n/d	26	n/d	37

*zmianę względem wartości początkowej oparto na chorych z dostępnymi pomiarami w obu punktach czasowych
[^]chorzy w wieku ≥8 lat

²¹ Ze względu na zniekształcenie wyników wartości przedstawiono w postaci mediany (25., 75. percentyl)

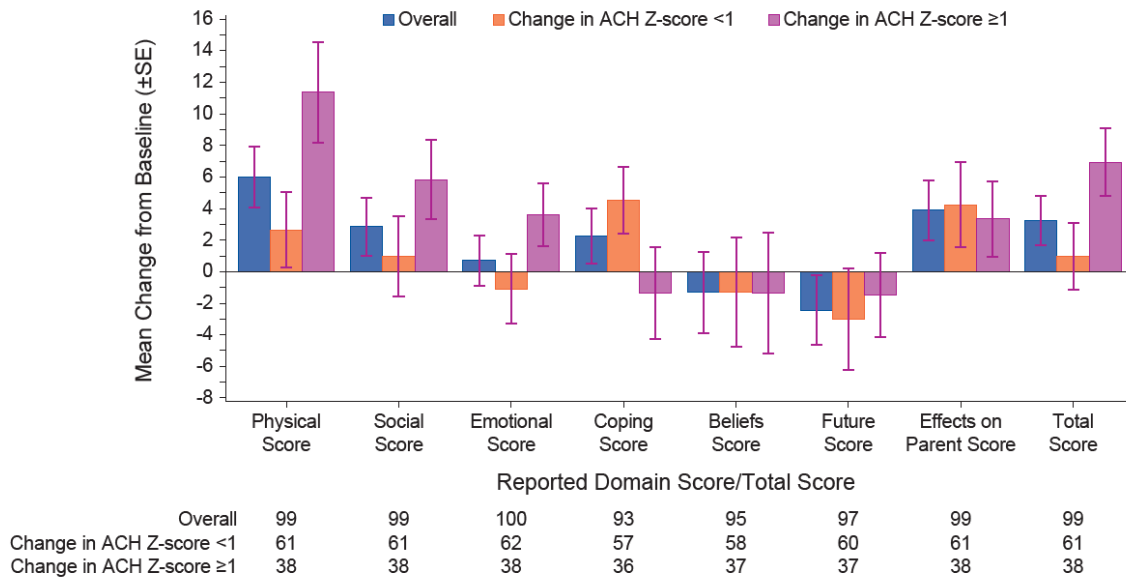
Tabela 15.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena fizycznej oraz społecznej jakości życia) względem wartości początkowych w badaniu 111-302

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		WOS		
				Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych						
<i>Badanie 111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster, Savarirayan 2024_brief report</i>	3 lata (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	Chorzy ogółem	Wynik ogółem	Raportowane przez opiekuna	3,3 (15,5)	99
				Raportowane samodzielnie	5,4 (17,7)	58
		Chorzy ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku	Wynik ogółem	Raportowane przez opiekuna	6,9 (13,1)	38
				Raportowane samodzielnie	8,3 (19,8)	27
		Chorzy ze zmianą $< -0,2$ w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego	Wynik ogółem	Raportowane przez opiekuna	5,6 (13,0)	19
				Raportowane samodzielnie	4,9 (24,8)	7
		Chorzy ogółem	Fizyczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	6,0 (19,4)	99
				Raportowane samodzielnie	6,3 (20,2)	60
		Chorzy ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku	Fizyczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	11,4 (19,5)	38
				Raportowane samodzielnie	8,5 (21,8)	28
		Chorzy ze zmianą $< -0,2$ w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego	Fizyczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	12,7 (16,4)	19
				Raportowane samodzielnie	10,7 (29,6)	7
		Chorzy ogółem	Społeczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	2,9 (18,3)	99
				Raportowane samodzielnie	6,8 (22,6)	59
		Chorzy ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku	Społeczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	5,8 (15,5)	38
Raportowane samodzielnie	9,8 (22,8)			27		
Chorzy ze zmianą $< -0,2$ w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego	Społeczna jakość życia	Raportowane przez opiekuna	1,9 (17,2)	19		
		Raportowane samodzielnie	-0,8 (35,6)	7		

Rysunek 6.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (wyniki raportowane przez opiekuna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)

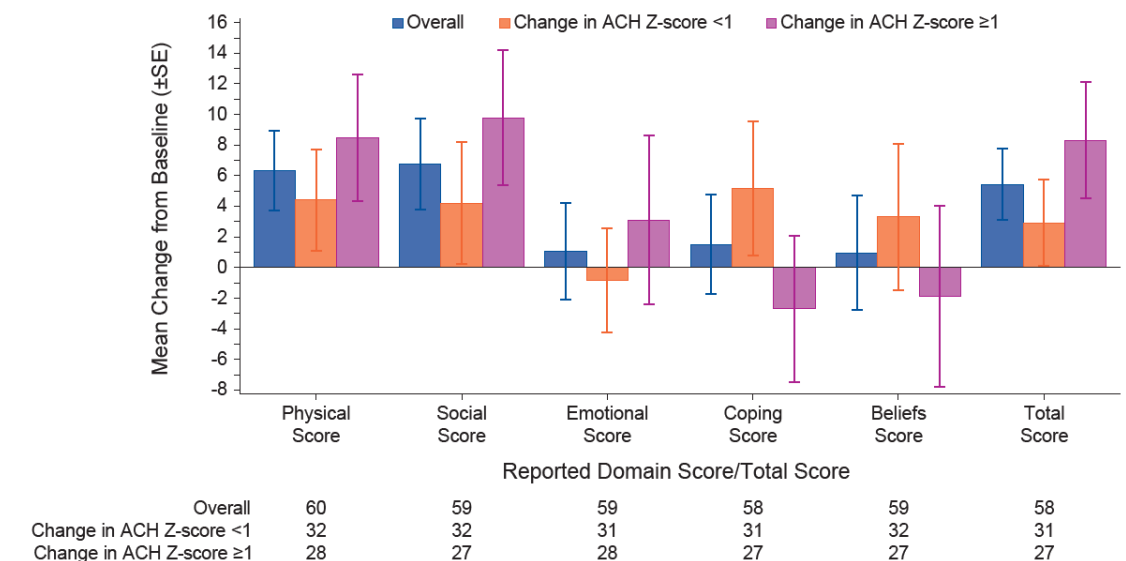


Wartości Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku/płci u chorych z ACH (średnie i SD) z badania CLARITY (Hoover-Fong 2021)

Źródło: 111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster

Rysunek 7.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (wyniki raportowane samodzielnie) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)



Wartości Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku/płci u chorych z ACH (średnie i SD) z badania CLARITY (Hoover-Fong 2021)
 Źródło: 111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster

Całkowity wynik w kwestionariuszu WeeFIM zawiera się w przedziale od 18 (najgorszy wynik) do 126 (najlepszy wynik). Im wyższy wynik w kwestionariuszu WeeFIM tym większy poziom niezależności chorego/opiekuna.

W 52. tyg. obserwacji w badaniu 111-301 średnia zmiana wyniku ogółem w kwestionariuszu WeeFIM względem wartości początkowych wynosiła w grupie WOS i PLC odpowiednio 2,31 i 1,86 pkt.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM względem wartości początkowych w badaniu 111-301*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM względem wartości początkowych						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	WeeFIM ogółem	2,31 (8,01)	54	1,86 (10,03)	59
		Zdolności samoopieki	1,89 (5,46)	54	2,20 (5,01)	59
		Zdolności poruszania się	0,83 (2,99)	54	0,36 (3,67)	59
		Zdolności poznawcze	-0,41 (3,52)	54	-0,69 (4,10)	59

*zmianę względem wartości początkowej oparto na chorych z dostępnymi pomiarami w obu punktach czasowych

4.6. Biomarkery metabolizmu kości

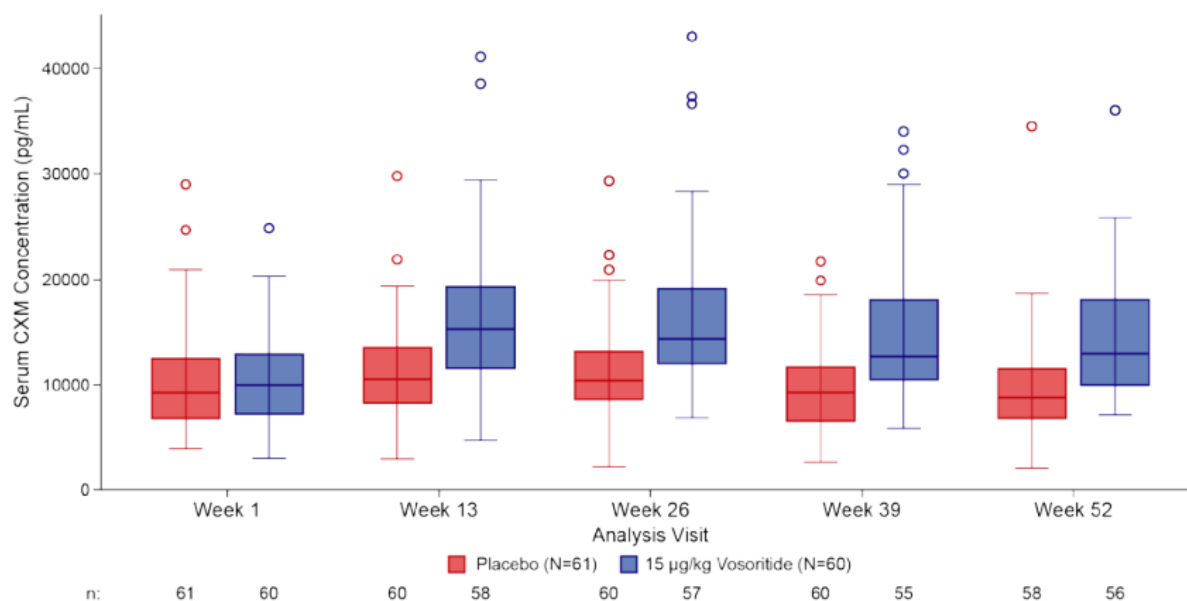
Stężenie markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy, który stanowi marker kostnienia endochondralnego w czasie rzeczywistym, było podwyższone przez 52 tygodnie u chorych leczonych WOS w porównaniu z PLC.

Wzrost stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy powyżej wartości początkowej przed leczeniem w 1. dniu terapii utrzymywał się od 13. tygodnia (pierwsza ocena w czasie leczenia) do 52. tygodnia u chorych leczonych 15,0 µg/kg WOS, podczas gdy stężenie CXM pozostało niezmienione u chorych otrzymujących PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 8.

Zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy względem wartości początkowej w badaniu 111-301



Niebieskim kolorem oznaczono grupę WOS, natomiast czerwonym kolorem grupę PLC.

Poziome słupki wewnątrz pudełek reprezentują medianę, a pudełka zakres międzykwartyłowy (IQR), przy czym dolna i górna granica ramek reprezentuje 25. i 75. percentyl. Końce linii wąsów reprezentują minimalne i maksymalne wartości w zakresie 1,5-krotności IQR od dolnej i górnej granicy pudełka. Zamknięte okręgi reprezentują wartości odstające poza zakresem (tj. 1,5-krotność IQR od dolnej i górnej granicy pudełka)

Źródło: Savarirayan 2020

4.7. Wiek kostny

Wiek kostny postępował normalnie zarówno w grupie WOS, jak i PLC, a absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii nie wykazała znaczących zmian w zawartości mineralnej kości lub gęstości mineralnej kości w czasie 52-tygodniowego okresu badania zarówno w grupie leczonej, jak i placebo.

W badaniu 111-302 wiek kostny postępował w normie u wszystkich dzieci w czasie 104-tygodniowego okresu obserwacji. Po roku leczenia średnia (SD) zmiana wieku kostnego w stosunku do wartości początkowej, biorąc pod uwagę oceny zarówno dla PLC, jak i WOS, wyniosła 1,10 roku (0,89) dla chłopców (N=46) i 1,01 roku (0,94) dla dziewcząt (N=41).

Z kolei po 2 latach, średnia (SD) zmiana wieku kostnego w stosunku do wartości początkowej wyniosła 2,58 (1,33) roku u chłopców (N=18) i 1,58 (1,42) roku u dziewcząt (N=18).



Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach oraz na wykresie poniżej.

Tabela 17.
Zmiana wieku kostnego względem wartości początkowych w badaniu 111-302

Badanie (publikacja)	OBS [lata]	Punkt końcowy	Chorzy ogółem	
			Średnia (SD)	N
Ogółem (dziewczęta)				
<i>Badanie 111-302 (Savarirayan 2021)</i>	1	Zmiana wieku kostnego względem wartości początkowych	1,01 (0,94)	41
	2		1,58 (1,42)	18
Ogółem (chłopcy)				
<i>Badanie 111-302 (Savarirayan 2021)</i>	1	Zmiana wieku kostnego względem wartości początkowych	1,10 (0,89)	46
	2		2,58 (1,33)	18

5. Ocena skuteczności WOS w badaniu 111-206 oraz 111-208

Skuteczność WOS została oceniona na podstawie randomizowanego badania 111-206 (publikacja *Savarirayan 2024*) względem następujących punktów końcowych:

- 1) pierwszorzędowego:
 - zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych;
- 2) drugorzędowych:
 - zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych;
 - zmiana wzrostu względem wartości początkowych;
 - zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych;
 - zmiana we wskaźnikach wzrostu względem wartości początkowych;
 - zmiana we wskaźnikach związanych ze snem względem wartości początkowych;
 - zmiana w wynikach rezonansu magnetycznego względem wartości początkowych;
 - jakość życia – zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL, WeeFIM II, BSID-III względem wartości początkowych.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki dla farmakodynamicznego punktu końcowego:

- stężenie markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy.

W publikacji *Savarirayan 2024* skuteczność WOS oceniono dla 3 kohort chorych w zależności od wieku chorego:

- kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS w dawce 15 µg/ kg mc.);
- kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS w dawce 30 µg/ kg mc.);
- kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS w dawce 30 µg/ kg mc.).

Warto zaznaczyć, że skuteczność WOS oceniano w populacji chorych FAS (wszyscy chorzy) a także w populacji chorych FAS (chorzy randomizowani). Populacja FAS (wszyscy chorzy) obejmowała zarówno chorych randomizowanych do leczenia WOS lub PLC, jak i dodatkowo 11 chorych otrzymujących WOS w celu określenia odpowiedniej dawki leku do dalszego

stosowania w badaniu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji FAS (wszyscy chorzy).

W publikacji *Savarirayan 2024* skuteczność WOS oceniano w czasie 52. tyg.

Zgodnie z założeniem autorów badania 111-206, wszystkie analizy przedstawiono w sposób opisowy, a niektóre z nich nie były kontrolowane pod kątem błędu typu I, co sugeruje, że wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Chociaż przeprowadzono analizy statystyczne, autorzy nie wnioskowali o istotności statystycznej w sposób formalny dla wszystkich wyników. Ponadto, chociaż badanie miało odpowiednią moc, aby wykazać istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych w całej badanej populacji, nie miało mocy, aby wykazać istotność statystyczną w poszczególnych kohortach. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy również nie wnioskowano o IS różnic między grupami.

Długoterminową skuteczność WOS oceniono w ramach otwartego badania 111-208, stanowiącego przedłużenie badania 111-206. Średni (SD) i całkowity czas trwania leczenia wynosił 1054,2 (328,7) dni (zakres: 328; 1651). Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia danych: 19.12.2022 r.

Ocenę skuteczności WOS w badaniu 111-208 przeprowadzono dla wszystkich leczonych chorych według wcześniej określonych w badaniu 111-206 grup wiekowych w momencie rozpoczęcia leczenia WOS:

- 0 do < 6 miesięcy;
- ≥ 6 do < 24 miesięcy;
- ≥ 24 do < 60 miesięcy.

Ponadto do analizy włączono chorych, którzy w wieku ≥60 miesięcy rozpoczęli leczenie WOS w badaniu 111-208. Grupa ta obejmuje chorych, którzy w badaniu 111-206 przyjmowali PLC, a w momencie rozpoczęcia leczenia WOS w badaniu 111-208 byli w wieku ≥60 mies. Chorzy Ci nie zostali uwzględnieni w analizach porównawczych, jedynie w analizie badania 111-208.

Do badania 111-208 włączono 73 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ACH w wieku od 3 mies. do 5 lat, którzy ukończyli badanie 111-206. Podczas badania 111-208 chorzy otrzymywali dzienną dawkę WOS określoną jako odpowiednią dla ich wieku w badaniu 111-206. Uczestnicy badania 111-208 otrzymywali WOS do momentu osiągnięcia wzrostu

zbliżonego do ostatecznego wzrostu dorosłego (NFAH) definiowanego jako oznaki zamknięcia płytki wzrostowej i wartość AGV wynosząca $<1,5$ cm/rok.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Z-score wzrostu do wieku

Zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowej stanowiła w badaniu 111-206 pierwszorzędowy punkt końcowy.

Ocenę Z-score wzrostu do wieku przedstawiono w populacji FAS (chorzy randomizowani).

Zwiększenie się wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych świadczy o poprawie w przyroście wzrostu chorego.

W populacji chorych randomizowanych ogółem średnia różnica między grupami w 52. tyg. wyniosła 0,25. Średnie różnice między grupami dla zmiany wartości Z-score wzrostu do wieku w 52. tygodniu wyniosły w kohorcie 1, 2 i 3 odpowiednio 0,33; 0,21 i 0,23. W kohorcie 1 i 2 raportowano wzrost wartości Z-score wzrostu do wieku w grupie WOS (świadczący o skuteczności interwencji), podczas gdy w kohorcie 3 odnotowano redukcję wyniku w tej grupie. Należy jednak zaznaczyć, że raportowana redukcja wyniku Z-score wzrostu do wieku była niższa niż w grupie PLC, co pozwala wnioskować o większej korzyści z zastosowania WOS w porównaniu z PLC. Co istotne, w grupie najmłodszych chorych, ze względu na bardzo małą liczebność próby i duże zróżnicowanie w wyjściowej charakterystyce chorych, wyniki należy interpretować z ostrożnością. Ponadto dokładny pomiar długości ciała niemowląt, które nie są jeszcze w stanie stać, jest utrudniony. Trudności te potęguje obecność powikłań związanych z achondroplazją, w tym schorzeń kręgosłupa, wpływających na ograniczenie zdolność pracowników służby zdrowia do wykonywania dokładnych i powtarzalnych pomiarów, co prowadzi do obserwowanej niejednorodności wyników. Należy jednak zauważyć, że niejednorodność danych znacznie się zmniejszała się w miarę dojrzewania chorych, którzy byli następnie obserwowani w długoterminowym badaniu 111-208.



Warto zaznaczyć, że w grupie chorych w wieku ≥ 6 do < 24 mies. oraz 0 do < 6 mies. raportowano głównie redukcję wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych, co jest zgodne z wynikami dla badania głównego i ma związek z większą redukcją szybkości wzrostu u najmłodszych chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 19.
Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowej w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Ogółem – populacja FAS (chorzy randomizowani)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	-0,06 (-0,26; 0,15)	32	-0,31 (-0,48; -0,13)	32	0,25 (-0,02; 0,53)
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	0,27 (0,04; 0,50)	15	-0,06 (-0,28; 0,16)	16	0,33 (0,00; 0,67)
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	0,02 (-0,38; 0,41)	8	-0,19 (-0,58; 0,20)	8	0,21 (-0,37; 0,79)
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	-0,68 (-1,21; -0,15)	9	-0,91 (-1,36; -0,45)	8	0,23 (-0,45; 0,91)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

AGV jest kluczowym wskaźnikiem wzrostu kości, stanowiącym w badaniu 111-206 drugorzędowy punkt końcowy. Im większy wzrost wartości AGV względem wartości początkowych, tym szybsze tempo wzrostu chorego, które świadczy o poprawie i skuteczności leczenia. Należy jednak zauważyć, że dokładny pomiar długości ciała niemowląt, które nie są jeszcze w stanie stać, jest utrudniony. Trudności te potęguje obecność powikłań związanych z achondroplazją, w tym schorzeń kręgosłupa, wpływających na ograniczenie zdolność pracowników służby zdrowia do wykonywania dokładnych i powtarzalnych pomiarów,

Ocenę AGV przedstawiono w populacji FAS (chorzy randomizowani)²².

W populacji FAS (chorzy randomizowani), WOS w porównaniu z PLC wykazał skuteczność w zakresie poprawy AGV względem wartości początkowych w 52. tyg. – w populacji chorych ogółem raportowano wzrost wartości AGV o około 0,8 cm/rok.

²² Skuteczność WOS oceniano w populacji chorych FAS (wszyscy chorzy) a także w populacji chorych FAS (chorzy randomizowani). Populacja FAS (wszyscy chorzy) obejmowała zarówno chorych randomizowanych do leczenia WOS lub PLC, jak i dodatkowo 11 chorych otrzymujących WOS w celu określenia odpowiedniej dawki leku do dalszego stosowania w badaniu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji FAS (wszyscy chorzy).

Średnie różnice między WOS i PLC w kohortach chorych były spójne z wynikami w populacji ogółem i we wszystkich kohortach większą poprawę AGV raportowano w grupie WOS. W kohorcie 1 raportowano wyraźny wzrost AGV w grupie WOS (LSMD między grupami wyniosło 1,10 cm/rok). W kohorcie 2 i 3 raportowano wyraźną redukcję wartości AGV w grupie PLC, (największą w kohorcie 3), co jest zgodne z szybko malejącą szybkością wzrostu u najmłodszych chorych. W kohortach 2 i 3 raportowano mniej wyraźną redukcję wartości AGV w grupie WOS, co wskazuje na pozytywny efekt leczenia.



Warto przy tym zaznaczyć, że większa redukcja wartości AGV w grupie najmłodszych chorych w wieku < 6 mies. spowodowana jest wysoce zmienną i gwałtownie malejącą szybkością wzrostu u chorych w tym wieku. W najmłodszej grupie chorych niewielka różnica w wieku może mieć duży wpływ na pomiary wzrostu. Ponadto, wyniki w grupie najmłodszych chorych należy interpretować z ostrożnością ze względu na bardzo małą liczebność próby i duże zróżnicowanie w wyjściowej charakterystyce chorych.

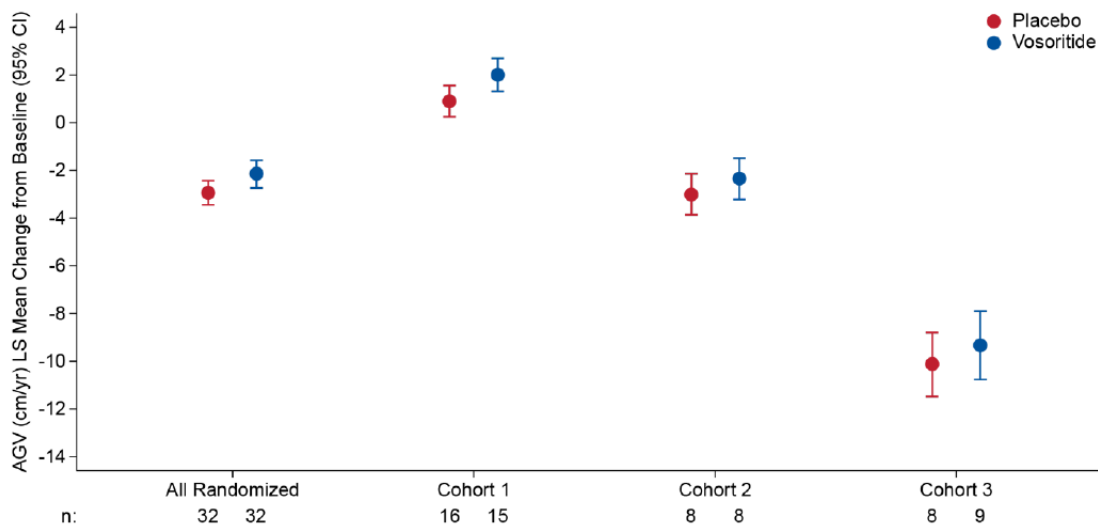
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 21.
Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Ogółem – populacja FAS (chorzy randomizowani)							

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana AGV względem wartości początkowych [cm/rok]	-2,17 (-2,76; -1,58)	32	-2,95; (-3,45; -2;45)	32	0,78 (0,02; 1,54)
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana AGV względem wartości początkowych [cm/rok]	1,99 (1,31; 2,67)	15	0,89 (0,23; 1,55)	16	1,10 (0,13; 2,07)
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana AGV względem wartości początkowych [cm/rok]	-2,36 (-3,22; 1,50)	8	-3,00 (-3,86; -2,13)	8	0,63 (-0,60; 1,87)
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana AGV względem wartości początkowych [cm/rok]	-9,34 (-10,78; -7,91)	9	-10,14 (-11,48; -8,79)	8	0,79 (-1,08; 2,67)

Rysunek 10.
Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-206



Źródło: Savarirayan 2024

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3. Zmiana wzrostu

Zmiana wzrostu względem wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-206 drugorzędowy punkt końcowy. Zwiększenie wzrostu świadczy o skuteczności leczenia.

Ocenę zmiany wzrostu przedstawiono w populacji FAS (chorzy randomizowani).

²³ Skuteczność WOS oceniano w populacji chorych FAS (wszyscy chorzy) a także w populacji chorych FAS (chorzy randomizowani). Populacja FAS (wszyscy chorzy) obejmowała zarówno chorych randomizowanych do leczenia WOS lub PLC, jak i dodatkowo 11 chorych otrzymujących WOS w celu określenia odpowiedniej dawki leku do dalszego stosowania w badaniu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji FAS (wszyscy chorzy).

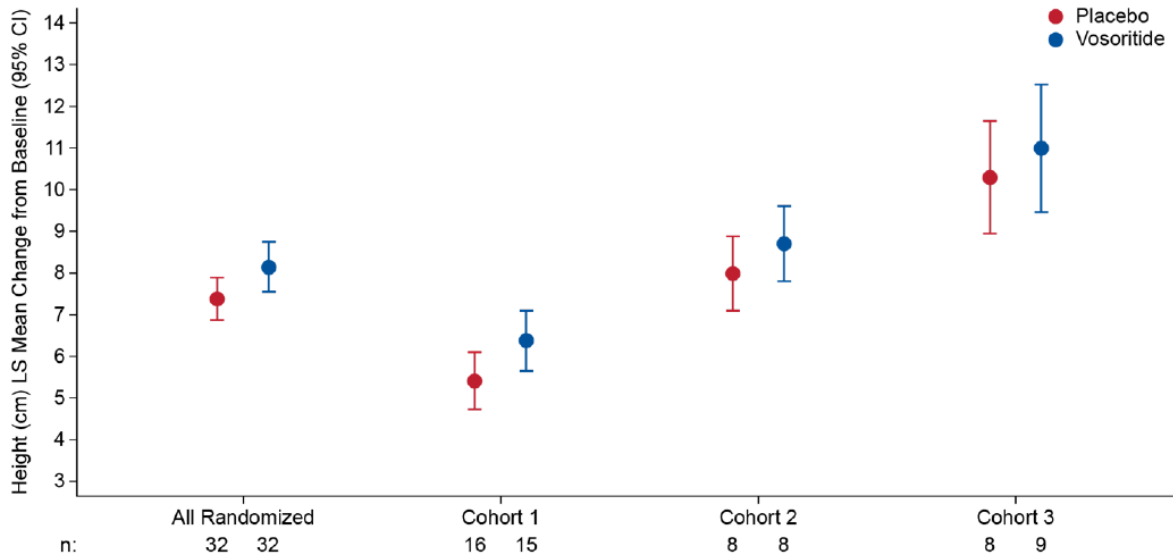
W 52. tygodniu raportowano większą poprawę wzrostu w grupie WOS w porównaniu z PLC w populacji chorych randomizowanych ogółem oraz we wszystkich kohortach. Poprawa wzrostu była zgodna z pozytywnym wpływem leczenia na wskaźnik Z-score wzrostu do wieku. Średnia różnica między grupami WOS i PLC była zbliżona we wszystkich kohortach chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 23.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Ogółem – populacja FAS (chorzy randomizowani)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	8,15 (7,55; 8,75)	32	7,38 (6,87; 7,89)	32	0,77 (-0,02; 1,56)
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	6,38 (5,66; 7,10)	15	5,41 (4,72; 6,11)	16	0,96 (-0,09; 2,02)
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	8,70 (7,80; 9,60)	8	7,99 (7,09; 8,89)	8	0,71 (-0,62; 2,04)
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	10,99 (9,47; 12,51)	9	10,29 (8,94; 11,64)	8	0,70 (-1,28; 2,68)

Rysunek 11.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-206



Źródło: Savarirayan 2024

Dodatkowa analiza *post-hoc* wykazała większą procentową zmianę wzrostu chorych (w porównaniu ze średnim wzrostem u dzieci zdrowych w tym samym wieku i tej samej płci) w grupie WOS w porównaniu z PLC we wszystkich badanych kohortach. Procentowa zmiana wzrostu w grupie WOS i PLC wyniosła odpowiednio 91% vs 77% w kohorcie 1, 84% vs 75% w kohorcie 2 oraz 72% vs 68% w kohorcie 3.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Procentowa zmiana wzrostu chorych z achondroplazją w odniesieniu do zdrowej populacji w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS	Ramię badania	Kohorta	N	Zmiana wzrostu [cm]		Procentowa zmiana wzrostu** [%]
					Wartości obserwowane u chorych z badania 111-206	Wartości referencyjne dla osób zdrowych (populacja dopasowana)*	
Procentowa zmiana wzrostu							
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	1 rok	WOS	1	15	6,4	7,0	91
			2	8	8,7	10,4	84
			3	9	11,0	15,3	72
		PLC	1	16	5,4	7,1	77
			2	8	8,0	10,7	75

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

5.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego

Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych stanowiła w badaniu 111-206 drugorzędowy punkt końcowy.

Ocenę proporcji górnego segmentu ciała do dolnego przedstawiono w populacji FAS (chorzy randomizowani).

Redukcja wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych świadczy o poprawie.

W 52. tyg. u chorych w grupie WOS wykazano poprawę w wartości proporcji górnego do dolnego segmentu ciała w porównaniu z PLC w całej populacji chorych zrandomizowanych (różnica między grupami wyniosła -0,07). Różnice między grupami w poszczególnych kohortach chorych wyniosły -0,06 w kohorcie 1, -0,21 w kohorcie 2 oraz 0,03 w kohorcie 3.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 26.
Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Ogółem – populacja FAS (chorzy randomizowani)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	-0,20 (-0,28; -0,13)	32	-0,13 (-0,21; -0,06)	32	-0,07 (-0,17; 0,04)
kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	-0,14 (-0,24; -0,04)	15	-0,08 (-0,18; 0,01)	16	-0,06 (-0,20; 0,09)
kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	-0,28 (-0,43; -0,14)	8	-0,08 (-0,22; 0,07)	8	-0,21 (-0,42; 0,00)
kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	-0,24 (-0,43; -0,05)	9	-0,27 (-0,47; -0,07)	8	0,03 (-0,27; 0,32)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

5.5. Pozostałe wskaźniki wzrostu

W badaniu 111-206 przedstawiono również wyniki dla innych wskaźników wzrostu, takich jak zmiana względem wartości początkowych długości górnej części ciała, obwodu głowy, rozstawu ramion, długości ramienia, przedramienia, dolnej części ciała, uda, długości od kolan do pięt oraz długości kości piszczelowej.

Ocenę pozostałych wskaźników wzrostu przedstawiono w populacji FAS (chorzy randomizowani).

Średnie zmiany względem wartości początkowych w/w części ciała były zbliżone w grupie WOS i PLC. Zarówno w populacji wszystkich chorych randomizowanych, jak i w poszczególnych kohortach chorych nie raportowano dowodów na nieproporcjonalny wzrost szkieletu, przyspieszenie wieku kostnego czy nieprawidłową morfologię kości zgodnie z oceną za pomocą absorpcjometrii o podwójnej energii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Zmiana we wskaźnikach wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Ogółem – populacja FAS (chorzy randomizowani)						

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana długości górnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	4,45 (2,07)	31	4,50 (2,12)	31
		Zmiana obwodu głowy względem wartości początkowej [cm]	2,77 (2,48)	30	2,25 (2,13)	
		Zmiana w rozstawie ramion względem wartości początkowej [cm]	6,58 (3,87)	28	6,24 (2,37)	
		Zmiana długości ramienia względem wartości początkowej [cm]	0,91 (1,23)	30	1,27 (1,15)	
		Zmiana długości przedramienia względem wartości początkowej [cm]	1,08 (0,98)	29	1,08 (1,02)	
		Zmiana długości dolnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	3,61 (1,96)	31	2,78 (1,47)	
		Zmiana długości uda względem wartości początkowej [cm]	1,30 (1,50)	29	1,02 (1,90)	
		Zmiana długości od kolan do pięt względem wartości początkowej [cm]	2,44 (0,98)	30	2,15 (0,98)	
		Zmiana długości kości piszczelowej względem wartości początkowej [cm]	1,37 (1,17)		1,36 (1,07)	
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)						
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana długości górnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	3,23 (1,92)	15	3,04 (1,52)	16
		Zmiana obwodu głowy względem wartości początkowej [cm]	0,78 (0,54)		0,68 (0,66)	
		Zmiana w rozstawie ramion względem wartości początkowej [cm]	6,13 (4,01)		4,86 (1,99)	
		Zmiana długości ramienia względem wartości początkowej [cm]	0,68 (1,06)		1,02 (1,13)	
		Zmiana długości przedramienia względem wartości początkowej [cm]	0,80 (1,01)		0,49 (0,96)	
		Zmiana długości dolnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	3,11 (2,14)		2,41 (1,31)	
		Zmiana długości uda względem wartości początkowej [cm]	1,59 (1,61)		0,82 (1,75)	
		Zmiana długości od kolan do pięt względem wartości początkowej [cm]	2,18 (0,72)		1,52 (0,76)	
		Zmiana długości kości piszczelowej względem wartości początkowej [cm]	1,15 (1,51)		0,85 (0,69)	
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)						
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana długości górnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	4,59 (1,28)	8	5,45 (1,75)	7
		Zmiana obwodu głowy względem wartości początkowej [cm]	3,17 (1,68)	7	2,29 (1,28)	
		Zmiana w rozstawie ramion względem wartości początkowej [cm]	6,53 (1,47)	6	7,13 (1,59)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
		Zmiana długości ramienia względem wartości początkowej [cm]	1,25 (1,57)	7	1,08 (0,93)	
		Zmiana długości przedramienia względem wartości początkowej [cm]	1,44 (1,06)	6	1,78 (0,44)	
		Zmiana długości dolnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	4,02 (1,81)	8	2,39 (1,27)	
		Zmiana długości uda względem wartości początkowej [cm]	0,63 (1,52)	6	0,38 (1,71)	
		Zmiana długości od kolan do pięt względem wartości początkowej [cm]	2,38 (1,42)	7	2,70 (0,75)	
		Zmiana długości kości piszczelowej względem wartości początkowej [cm]	1,76 (0,70)		1,97 (1,49)	
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)						
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana długości górnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	6,60 (0,90)	8	6,58 (0,99)	8
		Zmiana obwodu głowy względem wartości początkowej [cm]	6,17 (0,79)		5,35 (0,71)	
		Zmiana w rozstawie ramion względem wartości początkowej [cm]	7,60 (5,13)	7	8,22 (1,93)	
		Zmiana długości ramienia względem wartości początkowej [cm]	1,05 (1,30)	8	1,95 (1,23)	
		Zmiana długości przedramienia względem wartości początkowej [cm]	1,31 (0,81)		1,66 (0,82)	
		Zmiana długości dolnej części ciała względem wartości początkowej [cm]	4,14 (1,74)		3,86 (1,55)	
		Zmiana długości uda względem wartości początkowej [cm]	1,24 (1,27)		1,98 (2,21)	
		Zmiana długości od kolan do pięt względem wartości początkowej [cm]	2,98 (0,86)		2,93 (0,68)	
		Zmiana długości kości piszczelowej względem wartości początkowej [cm]	1,42 (0,70)		1,83 (0,88)	

5.6. Biomarkery metabolizmu kości

W badaniu 111-206 oceniono stężenie CXM oraz cGMP – biomarkerów aktywności biologicznej WOS. Wzrost stężenia CXM w surowicy wskazuje na poprawę procesu kostnienia chrzęstnego pod wpływem leczenia, natomiast wzrost stężenia cGMP w osoczu wskazuje na aktywność farmakologiczną WOS.

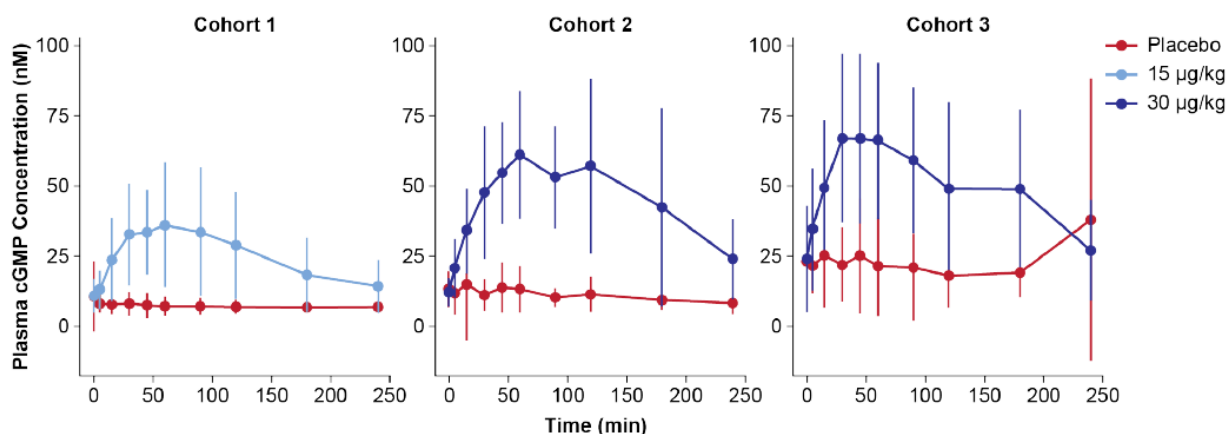
Po podaniu WOS średnie stężenie cGMP w osoczu wzrosło i wartość maksymalną osiągnęło 1 godzinę po podaniu leku, natomiast średnie stężenie cGMP w osoczu w grupie PLC pozostało niezmienione.

Zmiana stężenia cGMP w osoczu była zależna od dawki, przy czym chorzy otrzymujący WOS w dawce 30 µg/kg mieli wyższe średnie stężenia cGMP w osoczu w porównaniu z chorymi otrzymującymi WOS w dawce 15 µg/kg.

We wszystkich trzech kohortach średnie stężenie CXM w surowicy do 39 tygodnia w grupie WOS było większe niż w grupie PLC. Największe różnice między grupami raportowano dla kohorty 1.

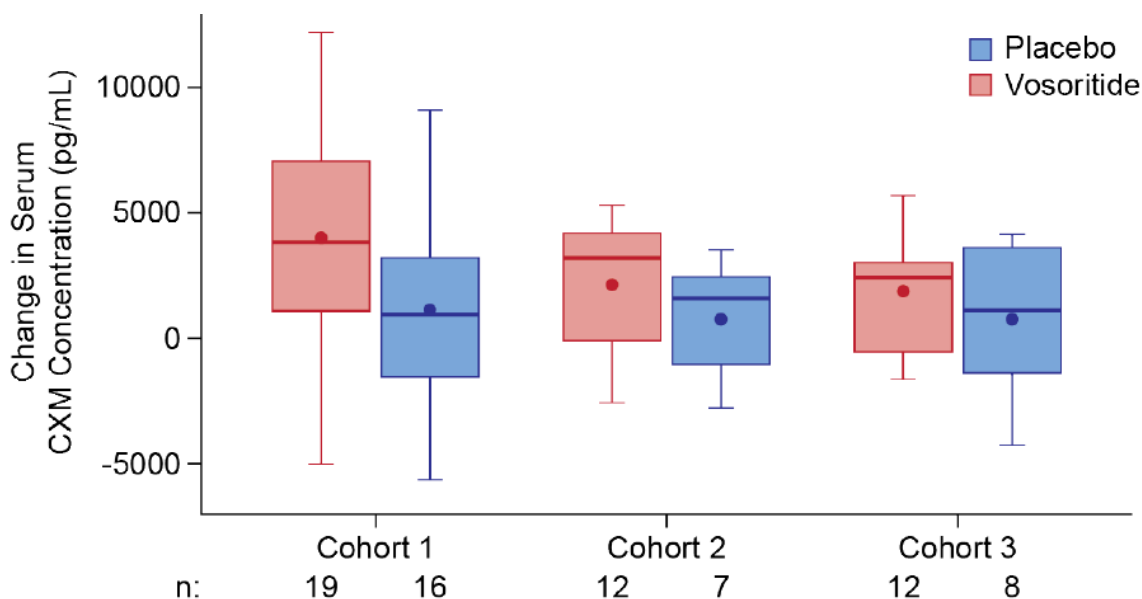
Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 13.
Zmiana stężenia cGMP w osoczu w czasie pierwszych 250 min po podaniu WOS w badaniu 111-206



Źródło: Savarirayan 2024

Rysunek 14.
Zmiana stężenia CXM w surowicy od 6 do 39 tyg. w badaniu 111-206



Źródło: Savarirayan 2024

5.7. Wskaźniki związane ze snem

W badaniu 111-206 ocenie poddano wskaźniki związane ze snem badane za pomocą polisomnografii, takie jak wskaźnik bezdechu i spłycaenia oddechu, wskaźnik bezdechu ośrodkowego, wartość desaturacji na godzinę $\geq 3\%$ oraz wskaźnik obturacji.

Ocenę wskaźników związanych ze snem przedstawiono w populacji FAS (chorzy randomizowani).

Nie raportowano pogorszenia wskaźników związanych ze snem podczas stosowania WOS w 52. tygodniu w porównaniu z PLC we wszystkich badanych kohortach chorych. Większość wskaźników związanych ze snem wskazywała na niewielką poprawę liczbową w grupie WOS, podczas gdy wyniki w grupie PLC były zróżnicowane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Zmiana we wskaźnikach związanych ze snem względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)						
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wartości wskaźnika bezdechu i spłycenia oddechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,28 (3,38)	12	-0,54 (2,70)	14
		Zmiana wartości wskaźnika bezdechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,63 (2,13)		-1,07 (2,12)	
		Zmiana wartości wskaźnika bezdechu ośrodkowego względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,63 (2,09)		-1,26 (2,66)	
		Zmiana wartości wskaźnika spłycenia oddechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,37 (2,34)		0,52 (1,35)	
		Zmiana wartości desaturacji na godzinę ≥ 3% względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,40 (3,12)		-0,41 (1,51)	
		Zmiana wartości wskaźnika obturacji względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,00 (0,32)		0,19 (0,73)	
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)						
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wartości wskaźnika bezdechu i spłycenia oddechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,17 (1,04)	6	1,06 (4,80)	5
		Zmiana wartości wskaźnika bezdechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,03 (0,56)		0,40 (2,34)	
		Zmiana wartości wskaźnika bezdechu ośrodkowego względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,03 (0,56)		-0,28 (0,89)	
		Zmiana wartości wskaźnika spłycenia oddechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,20 (1,26)		0,66 (2,53)	
		Zmiana wartości desaturacji na godzinę ≥ 3% względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,42 (1,53)		0,98 (3,60)	
		Zmiana wartości wskaźnika obturacji względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,02 (0,10)		0,68 (1,52)	
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)						
Badanie 111-206	52	Zmiana wartości wskaźnika bezdechu i spłycenia oddechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,34 (0,99)	7	1,89 (6,31)	7

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
(Savarirayan 2024)		Zmiana wartości wskaźnika bezdechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,07 (1,01)		-1,09 (1,22)	
		Zmiana wartości wskaźnika bezdechu ośrodkowego względem wartości początkowej (liczba/godz.)	0,37 (0,92)		-1,00 (0,97)	
		Zmiana wartości wskaźnika spłylenia oddechu względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,40 (0,55)		2,97 (5,45)	
		Zmiana wartości desaturacji na godzinę $\geq 3\%$ względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,39 (0,90)		1,71 (6,63)	
		Zmiana wartości wskaźnika obturacji względem wartości początkowej (liczba/godz.)	-0,30 (0,59)		-0,07 (0,64)	

5.8. Wyniki rezonansu magnetycznego

W badaniu 111-206 ocenie poddano morfologię czaszki oraz mózgu, w tym otworu wielkiego czaszki oraz wymiary komór i miąższu mózgu.

Ocena parametrów MRI pomaga w identyfikacji charakterystycznych cech anatomicznych, takich jak skrócenie kończyn, zmiany w kręgosłupie oraz inne deformacje kostne.

Ocena powierzchni otworu wielkiego ma kluczowe znaczenie w zakresie zgonów niemowląt spowodowanych zwężeniem otworu wielkiego i ucisku szyjno-rdzeniowego [Hecht 1987]. Zwiększenie powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych oznacza poprawę i wskazuje na skuteczność leczenia.

Ocenę wyników rezonansu magnetycznego przedstawiono w populacji FAS (wszyscy chorzy).

Najszybszy wzrost ocenianych wyników MRI w 52. tyg. zaobserwowano u najmłodszych dzieci w kohorcie 3 i był on najbardziej wyraźny w grupie chorych leczonych WOS. W kohorcie 3 w grupie WOS w porównaniu z PLC raportowano wzrost objętości twarzoczaszki o ok. 44% vs 34%, wzrost objętości zatok o ok. 129% vs 48% oraz wzrost powierzchni otworu wielkiego o ok. 44% vs 25%. U starszych dzieci w kohortach 1 i 2 wzrost ocenianych parametrów w stosunku do wartości początkowych był wolniejszy, a wielkość zmian w 52. tyg. była mniejsza, bez widocznych różnic między grupą otrzymującą WOS a PLC. Należy podkreślić, że ucisk rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym, będący konsekwencją zwężenia otworu

wielkiego, przyczynia się do śmiertelności niemowląt. Wzrost powierzchni otworu wielkiego może zatem pozytywnie wpłynąć na częstość występowania zgonów wśród niemowląt.

Pozytywne skutki leczenia WOS w zakresie wpływu na morfologię czaszki i mózgu dostrzegają także eksperci kliniczni leczenia achondroplazji w Polsce. Eksperci zauważają, że WOS w grupie najmłodszych chorych wykazał skuteczność w zwiększeniu objętości twarzoczaszki, zwiększeniu objętości zatoki oraz powierzchni otworu wielkiego. Zgodne z opiniami ekspertów takie zmiany są niezwykle istotne dla chorych, gdyż mogą mieć wpływ na poprawę wentylacji, a także przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka nawracających zakażeń dróg oddechowych, a nawet prowadzić do zmniejszonego ryzyka zgonu w okresie niemowlęcym u chorych z achondroplazją z powodu bezdechu. Eksperci zaznaczają, że u chorych z achondroplazją należy także zwrócić uwagę na inne niż związane ze wzrostem korzyści zdrowotne z leczenia WOS, wynikające z redukcji liczby skomplikowanych i ryzykownych interwencji chirurgicznych oraz związanego z nimi bólu, który znacznie pogarsza jakość życia chorych [Wrobel 2024].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 30.

Zmiana wyników rezonansu magnetycznego względem wartości początkowych w badaniu 111-206

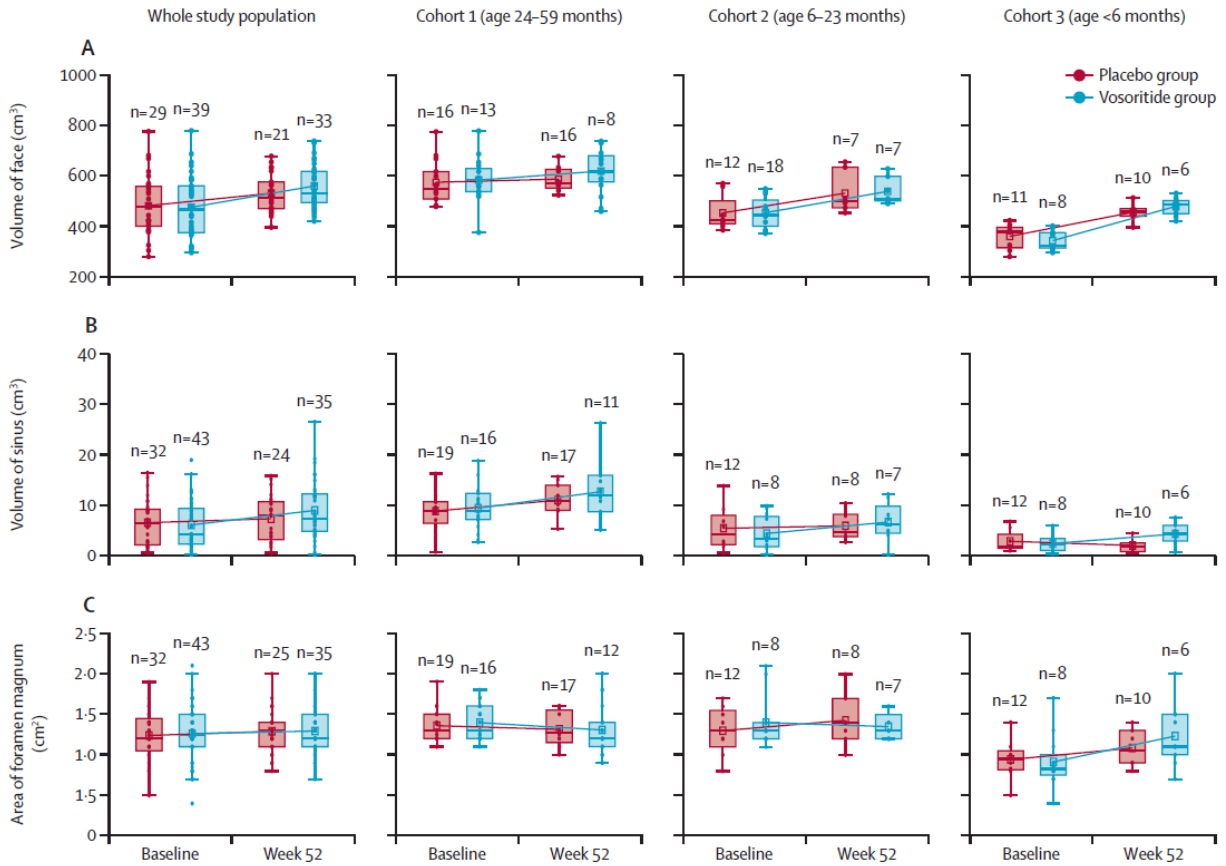
Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS			PLC		
			Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N
Ogółem – populacja FAS (wszyscy chorzy)								
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana objętości twarzoczaszki względem wartości początkowych [cm ³]	80,53 (59,21)	20,79 (18,46)	30	78,11 (33,37)	19,18 (12,22)	21
		Zmiana objętości zatok względem wartości początkowych [cm ³]	2,36 (3,58)	72,33 (100,93)	35	1,20 (3,77)	81,97 (169,74)	24
		Zmiana powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	0,02 (0,34)	9,19 (47,36)	35	0,06 (0,20)	7,50 (19,88)	25
		Zmiana powierzchni rdzenia kręgowego na poziomie otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	0,01 (0,20)	7,51 (33,14)	35	0,07 (0,16)	19,60 (44,26)	25
		Zmiana całkowitej objętości mózgu względem wartości początkowych [cm ³]	175,40 (158,09)	20,58 (21,29)	34	146,25 (115,27)	16,89 (17,22)	24
		Zmiana całkowitej objętości komór względem wartości początkowych [cm ³]	11,39 (20,42)	33,44 (52,69)	34	8,52 (16,33)	30,85 (50,65)	25
		Zmiana objętości sklepienia czaszki względem wartości początkowych [cm ³]	213,08 (202,42)	19,41 (21,73)	34	183,43 (183,21)	16,50 (19,82)	24
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do sklepienia czaszki względem wartości początkowych	0,00 (0,03)	0,78 (9,06)	29	0,00 (0,03)	1,31 (10,07)	20
		Zmiana stosunku powierzchni rdzenia kręgowego do otworu szajnego	0,01 (0,12)	2,86 (23,40)	35	0,04 (0,10)	9,50 (22,68)	25
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do zatok	-6,80 (175,65)	-5,37 (60,83)	30	14,51 (284,95)	92,24 (341,33)	21

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS			PLC		
			Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)								
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana objętości twarzoczaszki względem wartości początkowych [cm ³]	34,95 (39,15)	6,32 (7,82)	14	61,45 (23,21)	11,85 (4,96)	8
		Zmiana objętości zatok względem wartości początkowych [cm ³]	3,25 (4,02)	52,01 (82,95)	17	3,11 (3,47)	100,90 (177,15)	11
		Zmiana powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	-0,12 (0,34)	-7,26 (21,86)	17	0,00 (0,22)	0,93 (16,07)	12
		Zmiana powierzchni rdzenia kręgowego na poziomie otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	-0,01 (0,18)	-0,84 (24,52)	17	0,11 (0,14)	19,13 (26,87)	12
		Zmiana całkowitej objętości mózgu względem wartości początkowych [cm ³]	46,75 (79,90)	3,95 (6,59)	16	53,41 (44,71)	4,27 (3,63)	12
		Zmiana całkowitej objętości komór względem wartości początkowych [cm ³]	1,27 (12,31)	-0,02 (11,24)		3,16 (10,46)	11,12 (32,83)	
		Zmiana objętości sklepienia czaszki względem wartości początkowych [cm ³]	47,28 (47,64)	2,83 (2,97)		48,68 (53,53)	2,82 (2,83)	
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do sklepienia czaszki względem wartości początkowych	0,01 (0,03)	1,82 (8,89)	13	0,03 (0,02)	8,62 (5,04)	8
		Zmiana stosunku powierzchni rdzenia kręgowego do otworu szynowego	0,04 (0,11)	8,72 (22,60)	17	0,08 (0,10)	18,90 (23,04)	12
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do zatok	-25,68 (45,24)	-17,19 (32,29)	14	-13,70 (22,61)	-15,16 (29,77)	8
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)								
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zmiana objętości twarzoczaszki względem wartości początkowych [cm ³]	89,58 (42,33)	20,56 (10,48)	7	68,80 (24,63)	15,08 (5,66)	7
		Zmiana objętości zatok względem wartości początkowych [cm ³]	1,11 (3,73)	44,91 (78,80)	8	0,08 (3,43)	80,91 (160,39)	7

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS			PLC		
			Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N
		Zmiana powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	-0,01 (0,22)	0,76 (14,82)		0,06 (0,18)	4,00 (11,99)	
		Zmiana powierzchni rdzenia kręgowego na poziomie otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	-0,05 (0,26)	1,66 (27,99)		-0,04 (0,12)	-6,53 (15,69)	
		Zmiana całkowitej objętości mózgu względem wartości początkowych [cm ³]	180,82 (79,59)	16,88 (8,87)	8	177,94 (44,90)	16,72 (5,02)	6
		Zmiana całkowitej objętości komór względem wartości początkowych [cm ³]	15,60 (27,70)	21,63 (36,97)	8	4,61 (11,48)	10,19 (26,75)	7
		Zmiana objętości sklepienia czaszki względem wartości początkowych [cm ³]	204,24 (106,93)	13,82 (8,16)	8	203,62 (95,58)	15,02 (7,84)	6
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do sklepienia czaszki względem wartości początkowych	0,02 (0,01)	6,33 (4,60)	7	0,00 (0,03)	0,61 (9,10)	6
		Zmiana stosunku powierzchni rdzenia kręgowego do otworu szyjnego	-0,031 (0,11)	-1,73 (20,48)	8	-0,04 (0,06)	-7,25 (11,66)	7
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do zatok	105,98 (324,01)	19,02 (76,11)	7	-102,50 (256,94)	4,29 (65,28)	7
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)								
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana objętości twarzoczaszki względem wartości początkowych [cm ³]	144,38 (24,11)	43,49 (10,33)	9	111,17 (33,09)	33,74 (12,66)	6
		Zmiana objętości zatok względem wartości początkowych [cm ³]	1,86 (2,39)	128,81 (128,18)	10	-1,01 (3,40)	48,49 (191,74)	6
		Zmiana powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	0,29 (0,29)	43,89 (74,44)	10	0,18 (0,18)	24,74 (26,07)	6
		Zmiana powierzchni rdzenia kręgowego na poziomie otworu wielkiego względem wartości początkowych [cm ²]	0,09 (0,17)	26,40 (43,74)	10	0,13 (0,20)	51,03 (73,33)	6

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS			PLC		
			Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD)	Średnia (SD) [%]	N
		Zmiana całkowitej objętości mózgu względem wartości początkowych [cm ³]	376,90 (38,84)	50,16 (7,18)	10	300,22 (66,12)	42,29 (12,39)	6
		Zmiana całkowitej objętości komórek względem wartości początkowych [cm ³]	24,23 (17,25)	96,44 (48,82)	10	23,78 (22,60)	94,41 (52,03)	6
		Zmiana objętości sklepienia czaszki względem wartości początkowych [cm ³]	485,43 (78,73)	50,41 (8,94)	10	432,74 (142,52)	45,35 (16,65)	6
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do sklepienia czaszki względem wartości początkowych	-0,02 (0,03)	-5,04 (9,28)	9	-0,03 (0,03)	-7,74 (9,08)	6
		Zmiana stosunku powierzchni rdzenia kręgowego do otworu szyjnego	-0,03 (0,14)	-3,41 (26,58)	10	0,05 (0,10)	10,25 (23,10)	6
		Zmiana stosunku objętości twarzoczaszki do zatok	-65,13 (119,13)	-5,95 (81,29)	9	188,62 (433,63)	338,06 (598,22)	6

Rysunek 15.
Zmiana objętości twarzoczaszki, zatok oraz powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych w badaniu 111-206



Źródło: Savarirayan 2024

5.9. Jakość życia

W badaniu 111-206, jakość życia oceniono w kwestionariuszu ITQoL, WeeFIM II oraz BSID-III. Wzrost wyniku w w/w kwestionariuszach oznacza poprawę jakości życia chorych.

W 52. tyg. badania nie raportowano istotnych klinicznie różnic w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, względem wartości początkowych między grupami WOS i PLC we wszystkich ocenianych kwestionariuszach. Warto zaznaczyć, że brak istotnych klinicznie różnic między grupami może być spowodowany niewielkimi liczbami chorych w badanych grupach, heterogenicznością w etapie rozwoju i wieku chorych, a także stosunkowo krótkim okresem obserwacji. Ponadto, chociaż badanie miało odpowiednią moc, aby wykazać istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych w całej badanej populacji, nie miało mocy, aby wykazać istotność statystyczną w poszczególnych kohortach. Uzyskane wyniki należy więc interpretować z ostrożnością, a także w celu sformułowania właściwych wniosków niezbędne są wyniki dla dłuższego okresu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		WOS		PLC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL względem wartości początkowych	Ogółem	5,42 (16,85)	12	3,75 (17,60)	12
			Zdolności fizyczne	7,38 (23,94)	14	-6,01 (9,83)	14
			Wzrost i rozwój	3,66 (9,05)	14	4,82 (11,62)	14
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL względem wartości początkowych	Ogółem	-3,57 (12,82)	7	-5,00 (15,41)	5
			Zdolności fizyczne	3,82 (18,05)	8	3,36 (8,62)	7
			Wzrost i rozwój	6,56 (30,79)	8	-0,71 (8,75)	7
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL względem wartości początkowych	Ogółem	0,63 (14,74)	8	-5,00 (7,75)	6
			Zdolności fizyczne	-14,64 (25,19)	5	2,35 (29,29)	7
			Wzrost i rozwój	-5,00 (12,10)	8	3,57 (6,35)	8

Tabela 32.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM II względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		WOS		PLC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM II względem wartości początkowych	Ogółem	12,3 (18,1)	15	11,2 (11,1)	14
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM II względem wartości początkowych	Ogółem	14,7 (18,9)	7	16,2 (14,6)	6

Tabela 33.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu BSID-III względem wartości początkowych w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		WOS		PLC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Kohorta 1: chorzy w wieku 24-59 mies. (WOS 15 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu BSID-III względem wartości początkowych	Ogółem	3,3 (13,7)	3	-2,0 (5,7)	2
Kohorta 2: chorzy w wieku 6-23 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu BSID-III względem wartości początkowych	Ogółem	-7,5 (11,8)	6	12,0 (17,5)	4
Kohorta 3: chorzy w wieku < 6 mies. (WOS 30 µg/kg mc.)							
111-206 (Savarirayan 2024)	52	Zmiana wyniku w kwestionariuszu BSID-III względem wartości początkowych	Ogółem	15,8 (18,4)	6	5,4 (22,2)	5

6. Ocena skuteczności WOS w badaniu 111-202 oraz 111-205

Skuteczność WOS została oceniona na podstawie jednoramiennego badania 111-202 wraz z przedłużeniem 111-205 (publikacja *Savarirayan 2019*) względem następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowej;
- zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowej;
- zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowej.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki dla farmakodynamicznych punktów końcowych:

- stężenie markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy;
- stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) w moczu.

Skuteczność WOS oceniano w czasie 24. mies. w badaniu 111-202, a następnie w ramach długoterminowego badania 111-205, stanowiącego przedłużenie badania 111-202 (publikacja *Savarirayan 2019*). Mediana okresu obserwacji w badaniu 111-205 w publikacji *Savarirayan 2019* wyniosła 42. mies. (zakres: 0,3; 0,52). W publikacji *Savarirayan 2019* opublikowano dane dla daty odcięcia 11.07.2018 r. (badanie trwające).

W badaniu 111-202 skuteczność WOS oceniono dla 4 kohort chorych w zależności od pierwotnie przypisanej dawki leku:

- kohorta 1: 2,5 µg/kg mc. (w czasie pierwszych 6 miesięcy badania) oraz 7,5 µg/kg mc., a następnie 15,0 µg/kg mc. (w czasie 18 miesięcy po ukończeniu pierwszych 6 miesięcy);
- kohorta 2: 7,5 µg/kg mc. (w czasie pierwszych 6 miesięcy badania) oraz 15,0 µg/kg mc. (w czasie 18 miesięcy po ukończeniu pierwszych 6 miesięcy);
- kohorta 3: 15,0 µg/kg mc.

- kohorta 4: 30,0 µg/kg mc.

Chorzy, którzy ukończyli pierwsze 24 miesiące badania 111-202, zostali włączeni do trwającego przedłużenia badania (badanie 111-205). Wszyscy chorzy kontynuowali przyjmowanie WOS w dawce, którą otrzymywali na koniec badania 111-202, tj. 15,0 µg/kg mc. lub 30,0 µg/kg mc.

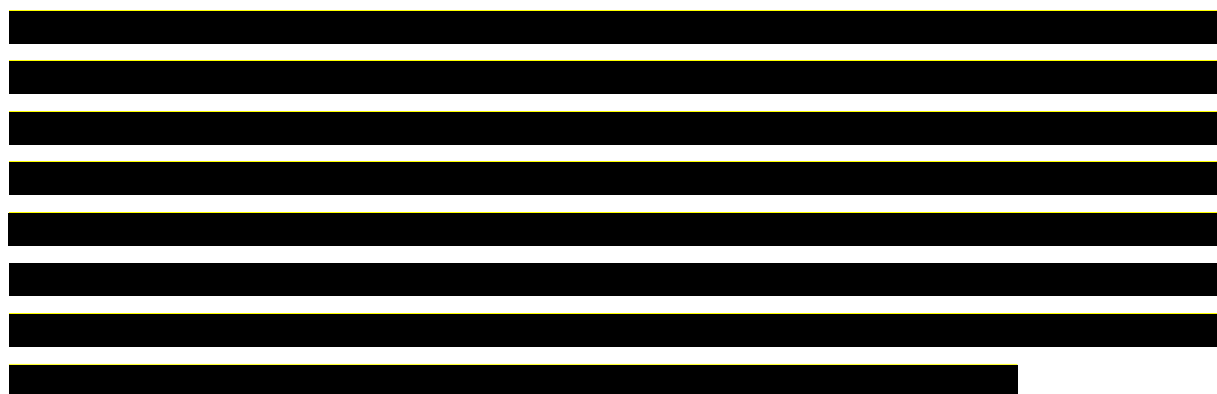
W ramach niniejszej analizy przedstawiono skuteczność WOS wyłącznie dla kohorty 3 i 4, gdyż jedynie w tych grupach dawkowanie badanej interwencji w całkowitym okresie obserwacji było zgodne z *ChPL VOXZOGO*®.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

Roczna szybkość wzrostu (AGV) jest kluczowym wskaźnikiem wzrostu kości, stanowiącym drugorzędowy punkt końcowy w badaniu 111-202/205. Im większy wzrost wartości AGV względem wartości początkowych, tym szybsze tempo wzrostu chorego.

W badaniu 111-202 w 6. mies. leczenia, zarówno dla chorych przyjmujących WOS w dawce 15 µg, jak i 30 µg raportowano wzrost (poprawę) AGV względem wartości początkowych – odnotowano odpowiednio średnie zwiększenie wartości AGV o 2,01 oraz 2,08 cm/rok.



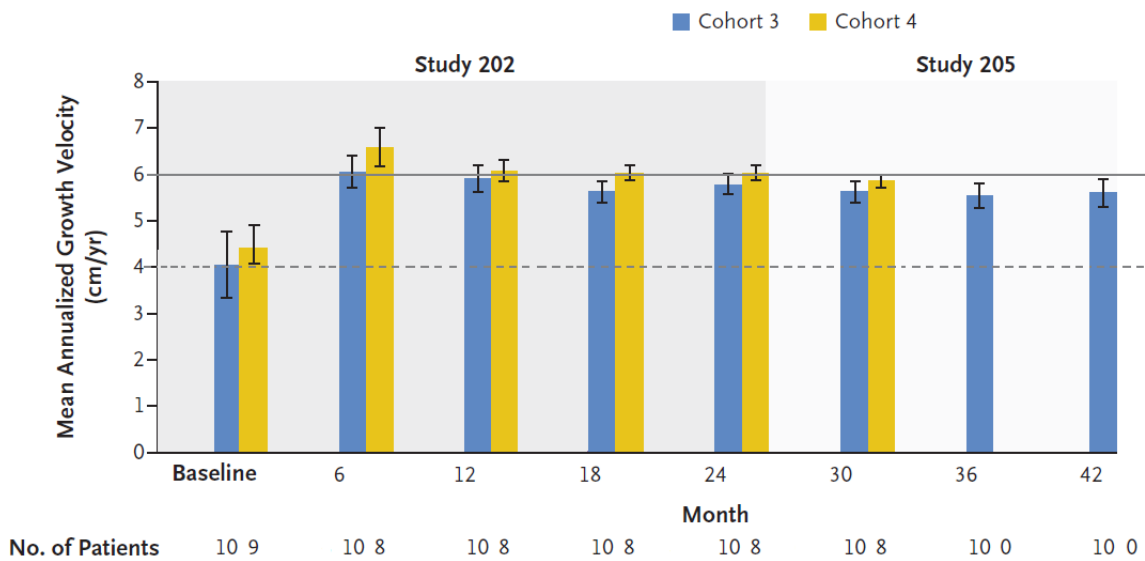
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

Rysunek 16. Średnia wartość AGV w czasie 42 mies. w kohorcie 3 oraz 30 mies. w kohorcie 4 w badaniu 111-202 oraz 111-205



Przerywaną linią poziomą zaznaczono oczekiwaną roczną szybkość wzrostu dla nieleczonych dzieci z achondroplazją

Ciągłą linią poziomą zaznaczono oczekiwaną roczną szybkość wzrostu dla dzieci w odpowiednim przedziale wiekowym, biorących udział w badaniu 111-202 i 111-205
Źródło: Savarirayan 2019

6.2. Wskaźnik Z- score wzrostu

Zmiana dodatnia (wzrost wartości Z-score wzrostu do wieku) względem wartości początkowych świadczy o poprawie w przyroście wzrostu chorego. Zmiana wartości Z-score wzrostu do wieku stanowi drugorzędowy punkt końcowy w badaniu 111-202/205.

W grupach chorych otrzymujących WOS w dawce 15 µg i 30 µg raportowano podobny oraz trwały wzrost wartości (poprawę) wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowych. Średnia zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowej wyniosła w 6. mies. odpowiednio 0,23 w kohorcie 3 oraz 0,27 w kohorcie 4.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 35.

Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* względem wartości początkowych w badaniu 111-202 oraz 111-205

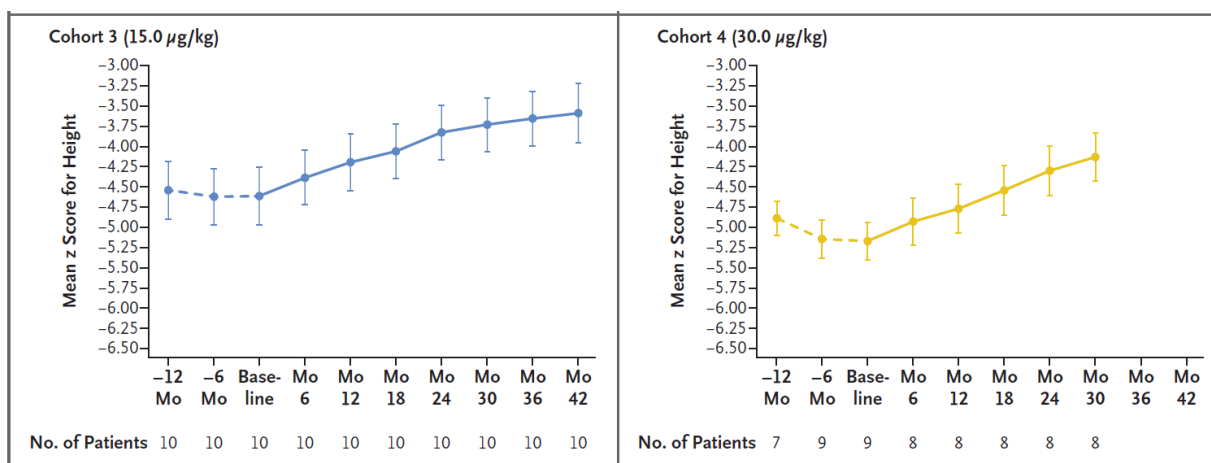
Badanie (publikacja)	OBS** [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 WOS 15 µg/kg mc.		Kohorta 4 WOS 30 µg/kg mc.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	6	Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	0,23 (0,15)	10	0,27 (0,19)	8
	12		0,42 (0,07)		0,42 (0,21)	
	18		0,55 (0,19)		0,65 (0,24)	
	24		0,79 (0,28)		0,90 (0,30)	
	30		0,88 (0,37)		1,06 (0,30)	
[Redacted]	■		■		■	
	■		■		■	
	■		■		■	

Badanie (publikacja)	OBS** [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 WOS 15 µg/kg mc.		Kohorta 4 WOS 30 µg/kg mc.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wskaźniki Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku i płci udostępnionych przez *Centers for Disease Control and Prevention*

Rysunek 17.

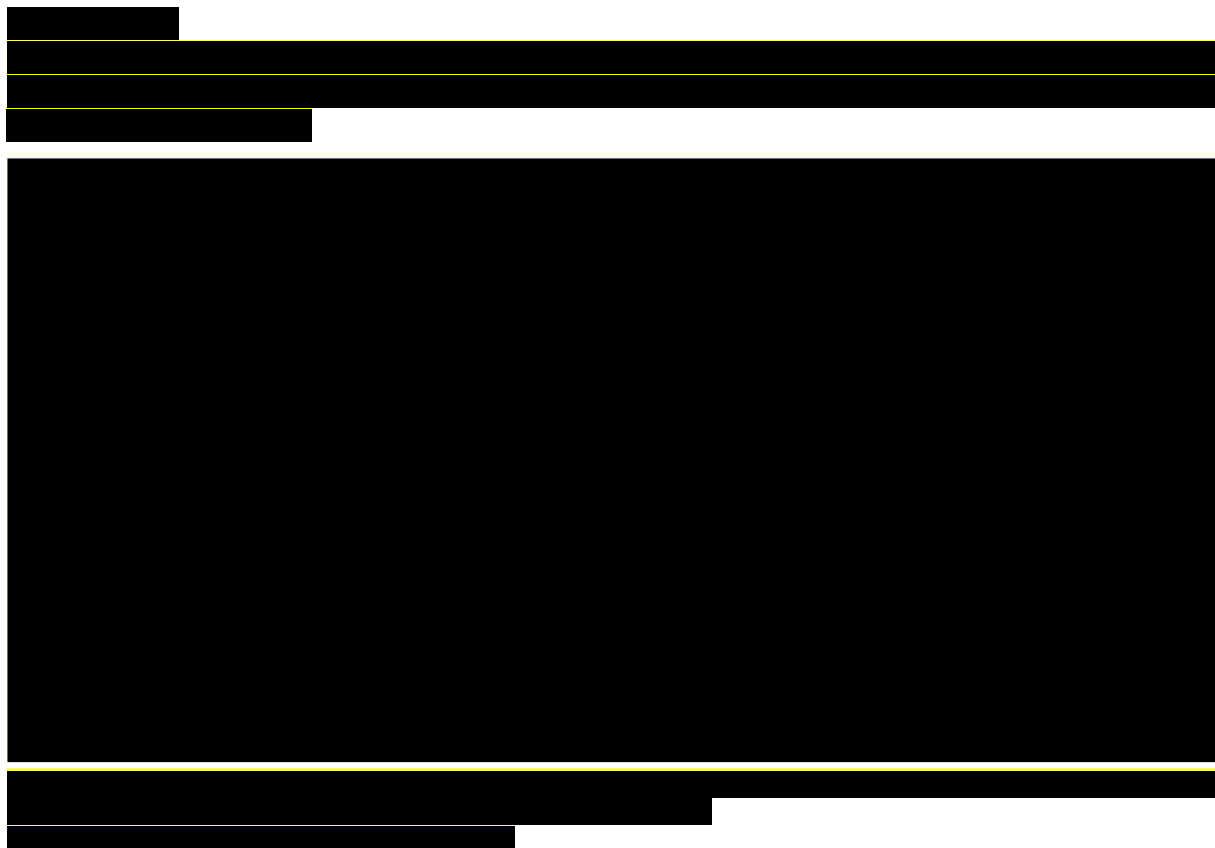
Średnia wartość wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* w czasie ostatnich 12 mies. w badaniu 111-901²⁴ oraz w czasie 42 mies. w kohorcie 3 oraz 30 mies. w kohorcie 4 w badaniu 111-202 i 111-205



*wskaźniki Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku i płci udostępnionych przez *Centers for Disease Control and Prevention*


Źródło: Savarirayan 2019

²⁴ Badanie 111-901 to prospektywne, obserwacyjne badanie, mające na celu zebranie wyjściowych parametrów wzrostu u chorych z achondroplazją, którzy następnie kwalifikowani byli do udziału w badaniu 111-202. Chorzy w badaniu 111-901 przeszli szczegółowy wywiad medyczny i badania fizykalne oraz byli objęci monitorowaniem co 3 miesiące, aż do zakończenia badania (poprzez zapisanie się do udziału w badaniu 111-202) lub wycofania się z badania [Savarirayan 2022].



6.3. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego

Ujemna zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych świadczy o poprawie i skuteczności stosowanego leczenia.

Zarówno w badaniu głównym, jak i w przedłużeniu badania raportowano proporcjonalny wzrost między górnym segmentem ciała a dolnym. Jak wskazano w publikacji, w czasie 42. mies. nie odnotowano klinicznie istotnych zmian wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych, zarówno w grupie chorych przyjmujących WOS 15 µg, jak i WOS 30 µg. 



Dodatkowa analiza wrażliwości w populacji chorych w wieku < 11 r. ż. (dziewczęta) oraz < 12 r.ż. (chłopcy) wykazała spójność wyników z oceną w populacji chorych ogółem (wyniki dla analizy wrażliwości przedstawiono w załączniku 17.3).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 – WOS 15 µg/kg mc.		Kohorta 4 – WOS 30 µg/kg mc.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	6	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	-0,02 (0,04)	10	-0,03 (0,08)	8
	12		-0,03 (0,05)		-0,05 (0,08)	
	18		-0,04 (0,06)		-0,09 (0,09)	
	24		-0,07 (0,05)		-0,12 (0,11)	
	30		-0,08 (0,05)		-0,13 (0,07)	
[redacted]	■		[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■		[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■		[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■		[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■		[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	■		[redacted]	■	[redacted]	■

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.4. Biomarkery metabolizmu kości

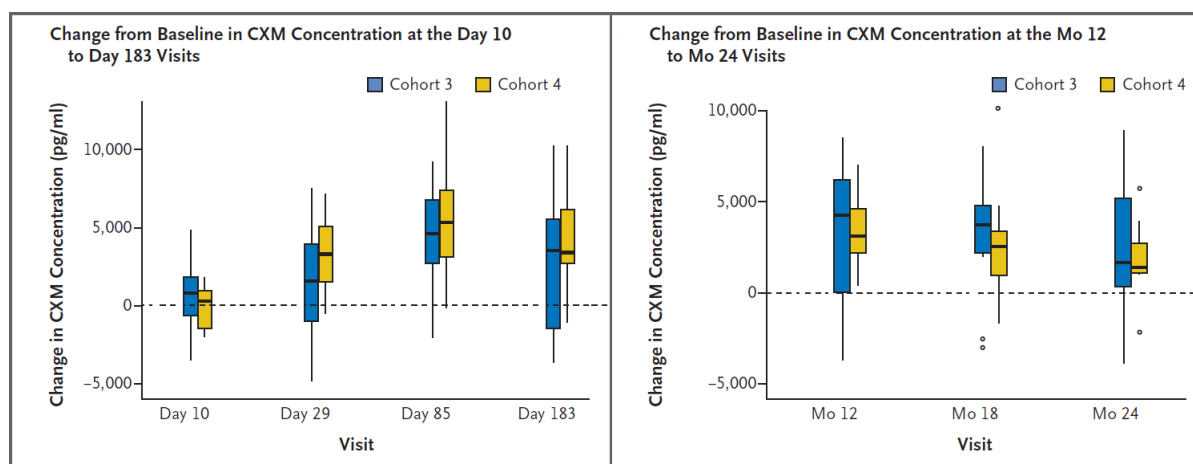
W badaniu 111-202 oceniono stężenie CXM oraz cGMP – biomarkerów aktywności biologicznej WOS. Wzrost stężenia CXM wskazuje na poprawę procesu kostnienia chrzęstnego pod wpływem leczenia, natomiast wzrost stężenia cGMP w moczu wskazuje na aktywność farmakologiczną WOS.

Wzrost stężenia CXM i cGMP w czasie 24 mies. raportowano zarówno dla grupy chorych otrzymujących WOS w dawce 15 µg, jak i 30 µg. Wyniki te sugerują, że aktywność farmakologiczna WOS dla tych dawek utrzymuje się w czasie leczenia, zapewniając tym samym maksymalną odpowiedź na leczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 20.

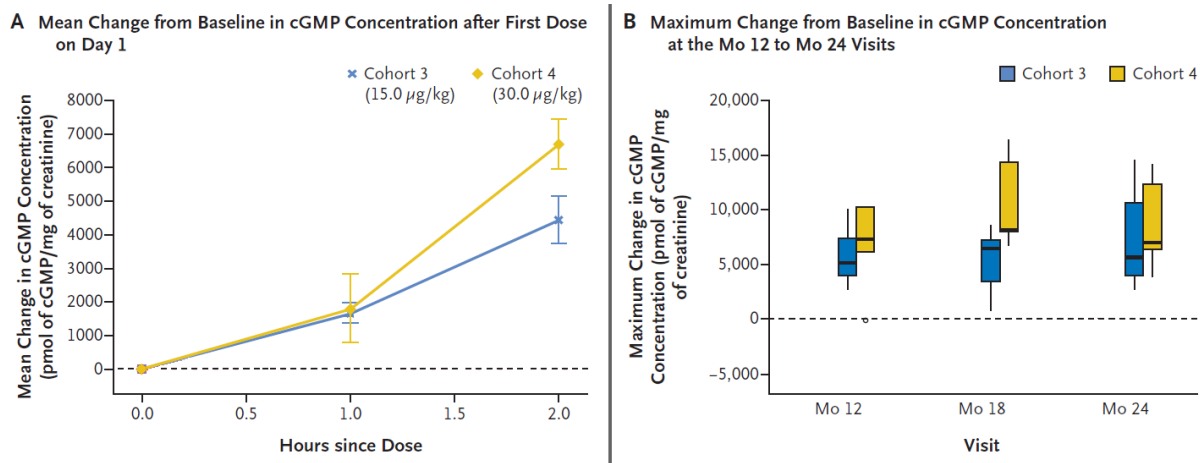
Zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy w stosunku do wartości początkowej w kohorcie 3 oraz 4 w czasie pierwszych 183 dni (wykres z lewej strony) oraz w 12., 18. i 24. mies. (wykres z prawej strony) badania 111-202



Źródło: Savarirayan 2019

Rysunek 21.

Stężenie cGMP w moczu w kohorcie 3 i 4 w badaniu 111-202: A) średnia zmiana cGMP po zastosowaniu pierwszej dawki WOS w stosunku do wartości początkowej; B) maksymalna zmiana względem wartości początkowej w 12., 18. i 24. mies.



Źródło: Savarirayan 2019

6.5. Wiek kostny

W badaniu 111-202 oraz 111-205 oceniono wiek kostny chorych i porównano go z wiekiem chronologicznym. Postępowanie wieku kostnego w normie świadczy o skuteczności leczenia.

Wiek kostny postępował w sposób prawidłowy w obydwu kohortach chorych zarówno w badaniu 111-202, jak i 111-205.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 37.

Zmiana w różnicy między wiekiem kostnym i wiekiem chronologicznym w odniesieniu do wartości początkowej w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 – WOS 15 µg/kg mc.		Kohorta 4 – WOS 30 µg/kg mc.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	6	Zmiana w różnicy między wiekiem kostnym i wiekiem chronologicznym w odniesieniu do wartości	-0,13 (1,35)	10	-0,23 (1,11)	8
	12		-0,20 (1,35)		-0,41 (1,00)	
	18		-0,03 (1,25)	9	-0,29 (1,11)	8
	24		-0,04 (1,42)	10	-0,28 (0,91)	8

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 – WOS 15 µg/kg mc.		Kohorta 4 – WOS 30 µg/kg mc.	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
[Redacted]	■	początkowej [lata]	[Redacted]	■	[Redacted]	■
	■		[Redacted]	■	[Redacted]	■
	■		[Redacted]	■	[Redacted]	■
	■		[Redacted]	■	[Redacted]	■
	■		[Redacted]	■	[Redacted]	■
[Redacted]						

7. Ocena skuteczności WOS – badania RWE

Praktyczna skuteczność WOS została oceniona na podstawie 3 badań RWE opublikowanych w formie materiałów konferencyjnych – *Cormier-Daire 2023_poster*, *Kunkel 2023_ab konf* oraz *Allegri 2024_ab konf*.

W badaniu *Cormier-Daire 2023* oceniano następujące punkty końcowe:

- roczna szybkość wzrostu (AGV);
- zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych;
- zmiana wzrostu w stosunku do wartości początkowej.

W badaniu *Kunkel 2023* oceniano Z-score wzrostu do wieku przy użyciu danych referencyjnych dla wieku i płci nieleczonych chorych na achondroplazję z publikacji *Merker 2018*.

W badaniu *Allegri 2024* ocenę skuteczności przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- wzrost-SDS;
- wzrost w pozycji siedzącej/stojącej;
- obwód głowy-SDS;
- masa ciała-SDS;
- proporcja górnego segmentu ciała do dolnego.

Średni czas ekspozycji na wosorytyd u chorych wynosił w badaniu *Cormier-Daire 2023*: 277,5 dnia (zakres: 32; 443), przy czym wyniki skuteczności podano dla chorych, którzy byli leczeni przez 12 miesięcy. W badaniu *Kunkel 2023* średni czas ekspozycji na lek wynosił 1,23 roku.

W badaniu *Cormier-Daire 2023* spośród 57 chorych, którzy rozpoczęli leczenie WOS, u 23 chorych leczenie wprowadzono w ramach czasowego zatwierdzenia do użyciu. W ramach wczesnego dostępu WOS otrzymywało 34 chorych. W badaniu *Kunkel 2023* leczenie WOS otrzymało 85 chorych.

Do badania *Allegri 2024* kwalifikowano chorych leczonych wosorytydem w ośrodku we Włoszech przez co najmniej 6 miesięcy. Spośród 38 chorych, którzy rozpoczęli leczenie WOS, do badania włączono 30 chorych (3 chorych nie zostało włączonych do badania z powodu

trudności w uzyskaniu dokładnych pomiarów antropometrycznych w czasie jednoczesnej operacji wydłużania kończyn oraz 5 chorych nie zostało włączonych do badania z powodu okresu obserwacji wynoszącego < 6 mies.)

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u chorych ogółem analizowanych w badaniu *Cormier-Daire 2023* wynosił 6,0 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. W podgrupie dziewczynek średni AGV wyniósł 6,3, natomiast u chłopców 5,7.

Zgodnie z danymi literaturowymi AGV u osób zdrowych w wieku 4-7 lat wynosi 6-8 cm/rok. Można zatem wnioskować, że chorzy przyjmujący WOS w badaniu RWE osiągnęli przybliżoną do normalnej szybkość wzrostu [Rogozińska 2022].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) w badaniu *Cormier-Daire 2023*

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Podgrupa	WOS 15 µg/kg	
				Średnia (SD)	N
<i>Cormier-Daire 2023_poster</i>	6	Roczna szybkość wzrostu	Ogółem	6,1 (2,49)	22
			Dziewczynki	6,4 (2,76)	12
			Chłopcy	5,6 (2,14)	10
	12		Ogółem	6,0 (1,44)	22
			Dziewczynki	6,3 (1,17)	12
			Chłopcy	5,7 (1,72)	10

7.2. Zmiana wzrostu

Średnia zmiana wzrostu względem wartości początkowej w czasie trwania badania *Cormier-Daire 2023* wyniosła 6,2 cm ogółem.

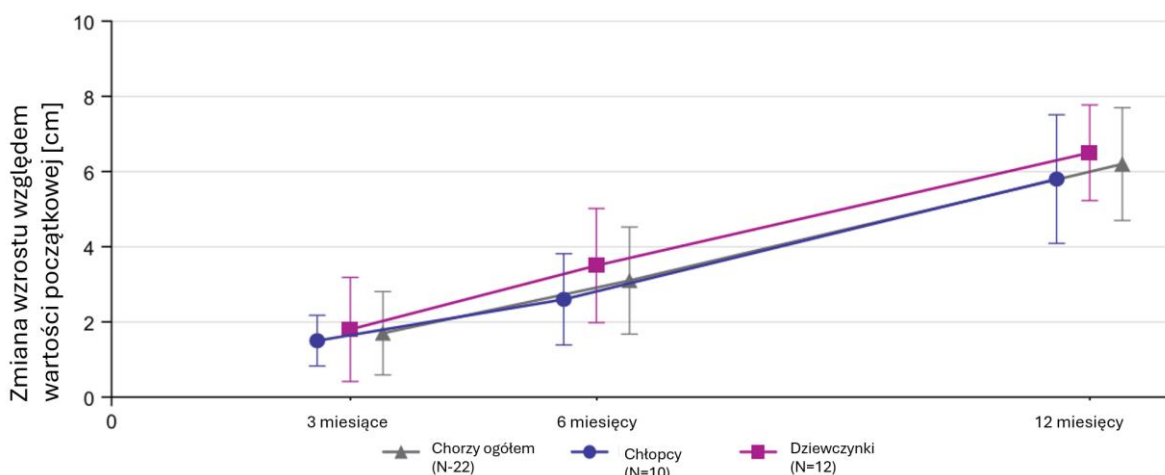
Z uwagi na okres obserwacji trwający 12 miesięcy, można przyjąć że otrzymane wyniki odwzorowują u chorych wynik AGV. Jego interpretację zamieszczono w poprzednim podrozdziale.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 39.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowej w badaniu Cormier-Daire 2023

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Podgrupa	WOS 15 µg/kg	
				Średnia (SD)	N
Cormier-Daire 2023_poster	12	Zmiana wzrostu względem wartości początkowej [cm]	Ogółem	6,2 (1,50)	22
			Dziewczynki	6,5 (1,28)	12
			Chłopcy	5,8 (1,71)	10

Rysunek 22.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowej w badaniu Cormier-Daire 2023



Źródło: Cormier-Daire 2023_poster

W badaniu *Allegrì 2024* nie raportowano istotnych statystycznie różnic dla zmiany wartości wzrostu w pozycji stojącej/siedzącej (ang. *sitting height/height*) względem wartości początkowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Wzrost w pozycji stojącej/siedzącej w badaniu Allegrì 2024

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			Mediana (zakres)	N	IS [^]
Allegrì 2024_ab konf	Ostatni okres obserwacji*	Wzrost w pozycji stojącej/siedzącej^^	0,67 (0,65; 0,67)	30**	p=0,67
			0,66 (0,65; 0,67)		

*w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczy ocena dla danego punktu końcowego (w abstrakcie konferencyjnym podane jedynie informacje, że oceny były przeprowadzane w 3, 6 i 12 mies. leczenia wosorytydem)

**w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano dokładnej liczby chorych z oceną dla danego punktu końcowego (w ramach niniejszej analizy przyjęto, że ocena dotyczyła wszystkich chorych włączonych do badania, N=30)

^p-wartość obliczono za pomocą testu Wilcozona dla par obserwacji

^w badaniu *Allegri 2024* w opisie podano informację, że wartości dotyczą wzrostu-SDS w pozycji stojącej/siedzącej, natomiast w tabeli podano informację, że wartości dotyczą wzrostu w pozycji siedzącej/stojącej. Przyczyna rozbieżności nie jest znana, jednak najprawdopodobniej niezgodność wynika z błędów autorów

7.3. Z-score wzrostu do wieku

Średnia zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku po 12 miesiącach stosowania wosorytydu w badaniu *Cormier-Daire 2023* wyniosła 0,4 względem wartości początkowej (0,5 dla dziewczynek oraz 0,3 dla chłopców).

Autorzy publikacji zestawili otrzymane wyniki z wartościami referencyjnymi publikowanymi przez CDC. Zestawione wartości sugerują porównywalne wyniki otrzymane podczas leczenia wosorytydem względem wartości dla zdrowych dzieci. Przedstawione dane świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 41.

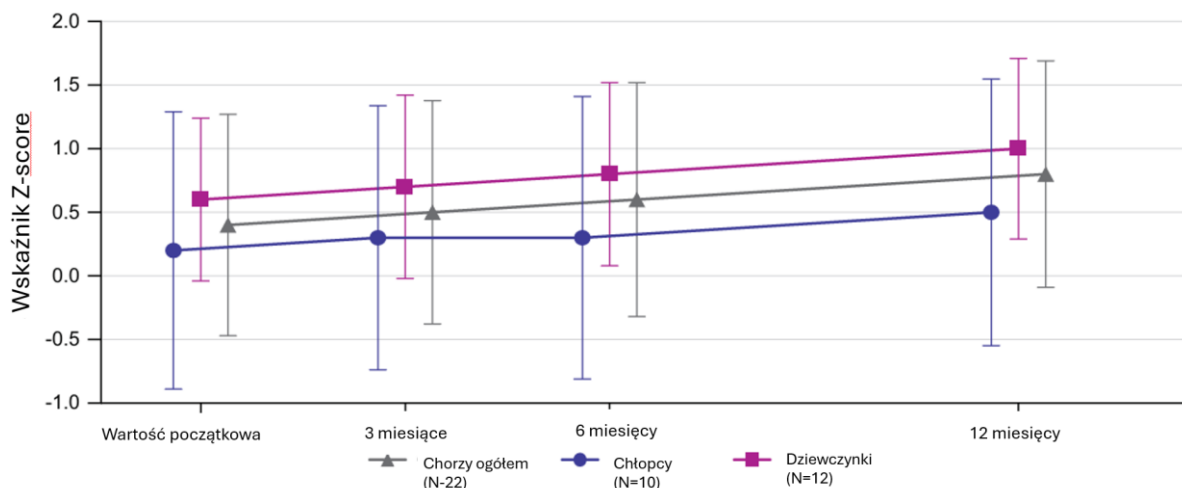
Zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w badaniu *Cormier-Daire 2023*

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Podgrupa	WOS 15 µg/kg		Referencje CDC*	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
<i>Cormier-Daire 2023_poster</i>	12	Zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	Ogółem	0,4 (0,26)	22	0,4 (0,33)	b/d
			Dziewczynki	0,5 (0,21)	12	0,4 (0,37)	b/d
			Chłopcy	0,3 (0,30)	10	0,3 (0,28)	b/d

*wartości w publikacji zestawiono z wartościami referencyjnymi publikowanymi przez *Center for Disease Control and Prevention* dostępnymi na stronie internetowej (cdc.gov)

Rysunek 23.

Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w badaniu *Cormier-Daire 2023*



Źródło: *Cormier-Daire 2023_poster*

W badaniu *Kunkel 2023* opublikowanym w formie abstraktu konferencyjnego przedstawiono wynik zmiany Z-score wzrostu do wieku (H-SDS) względem wartości początkowej. Wskaźniki Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku i płci nieleczonych chorych na achondroplazję z publikacji *Merker 2018*. Średnia zmiana wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych po około roku leczenia WOS wyniosła 0,45. Wynik ten jest spójny z wynikami obserwowanymi w badaniach eksperymentalnych co świadczy o skuteczności WOS w zakresie zwiększenia tempa wzrostu.

Szczegółowy wynik przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* względem wartości początkowych w badaniu *Kunkel 2023*

Badanie (publikacja)	OBS [^] , średnia (SD) [lata]	Punkt końcowy	WOS ^{**}	
			Średnia	N
<i>Kunkel 2023_ab konf</i>	1,23 (0,75)	Zmiana wskaźnika Z-score wzrostu względem wartości początkowych	0,45	85

*wskaźniki Z-score wzrostu do wieku zostały uzyskane przy użyciu danych referencyjnych dla wieku i płci nieleczonych chorych na achondroplazję z publikacji *Merker 2018*

**w abstrakcie konferencyjnym nie podano dawkowania WOS. Z uwagi na obserwacyjny charakter badania RWE, można przypuszczać, iż dawkowanie było zgodne z ChPL

[^]obejmuje okres leczenia WOS

Ocena wskaźnika wzrostu-SDS (ang. *height-SDS*) w stosunku do wartości początkowych w badaniu *Allegri 2024* wykazała, że leczenie wosorytydem było istotnie statystycznie skuteczne w zakresie omawianego punktu końcowego. Mediana wartości wzrostu-SDS uległa poprawie z wartości początkowej -0,43 do -0,17 w ostatnim ocenianym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Wartość wzrostu-SDS w badaniu *Allegri 2024*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			Mediana (zakres)	N	IS [^]
<i>Allegri 2024_ab konf</i>	Wartość początkowa	Wartość wzrostu-SDS	-0,43 (-1,17; 0,31)	30**	p=0,0006
	Ostatni okres obserwacji*		-0,17 (-1,00; 0,50)		

*w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczy ocena dla danego punktu końcowego (w abstrakcie konferencyjnym podanie jedynie informację, że oceny były przeprowadzane w 3, 6 i 12 mies. leczenia wosorytydem)

**w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano dokładnej liczby chorych z oceną dla danego punktu końcowego (w ramach niniejszej analizy przyjęto, że ocena dotyczyła wszystkich chorych włączonych do badania, N=30)

[^]p-wartość obliczono za pomocą testu Wilcozona dla par obserwacji

7.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego

W badaniu *Allegri 2024* wartość proporcji górnego segmentu ciała do dolnego utrzymywała się na niezmiennym poziomie po 6 miesiącach leczenia wosorytydem. Wskazuje to na brak pogorszenia u chorych proporcji ciała.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Wartość proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w badaniu *Allegri 2024*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			Mediana (zakres)	N	IS [^]
<i>Allegri 2024_ab konf</i>	Wartość początkowa	Wartość proporcji górnego segmentu ciała do dolnego	1,99 (1,88; 2,06)	30**	p=0,45
	Ostatni okres obserwacji*		1,97 (1,89; 2,06)		

*w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczy ocena dla danego punktu końcowego (w abstrakcie konferencyjnym podanie jedynie informację, że oceny były przeprowadzane w 3, 6 i 12 mies. leczenia wosorytydem)

**w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano dokładnej liczby chorych z oceną dla danego punktu końcowego (w ramach niniejszej analizy przyjęto, że ocena dotyczyła wszystkich chorych włączonych do badania, N=30)

^p-wartość obliczono za pomocą testu Wilcoxona dla par obserwacji

7.1. Masa ciała

W badaniu *Allegri 2024* raportowano istotną statystycznie poprawę masy ciała-SDS (ang. *weight-SDS*) u chorych leczonych wosorytydem. Dla ostatniego ocenianego okresu obserwacji mediana masy ciała-SDS ciała wyniosła 0,03 (w porównaniu z -0,11 w momencie przystąpienia do badania).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Wartość masy ciała-SDS w badaniu *Allegri 2024*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			Mediana (zakres)	N	IS [^]
<i>Allegri 2024_ab konf</i>	Wartość początkowa	Wartość masy ciała-SDS	-0,11 (-1,40; 0,76)	30**	p=0,013
	Ostatni okres obserwacji*		0,03 (-1,10; 1,29)		

*w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczy ocena dla danego punktu końcowego (w abstrakcie konferencyjnym podane jedynie informacje, że oceny były przeprowadzane w 3, 6 i 12 mies. leczenia wosorytydem)

**w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano dokładnej liczby chorych z oceną dla danego punktu końcowego (w ramach niniejszej analizy przyjęto, że ocena dotyczyła wszystkich chorych włączonych do badania, N=30)

^p-wartość obliczono za pomocą testu Wilcoxona dla par obserwacji

7.2. Obwód głowy

W badaniu *Allegri 2024* wartość obwodu głowy-SDS (ang. *head circumference-SDS*) utrzymywała się na niezmiennym poziomie w czasie leczenia wosorytydem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Wartość obwodu głowy-SDS w badaniu *Allegri 2024*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			Mediana (zakres)	N	IS [^]
<i>Allegri 2024_ab konf</i>	Wartość początkowa	Wartość obwodu głowy-SDS	-0,48 (-0,90; 0,20)	30**	p=0,35
	Ostatni okres obserwacji*		-0,48 (-1,10; 0,40)		

*w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczy ocena dla danego punktu końcowego (w abstrakcie konferencyjnym podanie jedynie informację, że oceny były przeprowadzana w 3, 6 i 12 mies. leczenia wosorytydem)

**w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano dokładnej liczby chorych z oceną dla danego punktu końcowego (w ramach niniejszej analizy przyjęto, że ocena dotyczyła wszystkich chorych włączonych do badania, N=30)

^p-wartość obliczono za pomocą testu Wilcoxon dla par obserwacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

²⁵ Analiza danych podłużnych (ang. *longitudinal*) to rodzaj analizy, w której te same osoby, jednostki lub obserwacje są mierzone lub obserwowane w wielu punktach w czasie. Metoda ta pozwala badać zmiany w obrębie poszczególnych jednostek oraz badać trendy i prawidłowości na przestrzeni czasu. Ten rodzaj gromadzenia danych obejmuje wielokrotną obserwację i rejestrację obiektów lub zmiennych oraz umożliwia śledzenie trendów, wzorców i odchyień. W przeciwieństwie do danych przekrojowych (ang. *cross-sectional*), które reprezentują migawkę w czasie, dane te zapewniają dynamiczną perspektywę, która zapewnia wgląd w ewolucję zmiennych w czasie trwania badania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby – badanie 111-301 oraz 111-302

Zestawienie danych dla chorych leczonych WOS w badaniu 111-301 oraz 111-302 w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby przedstawiono na podstawie publikacji *Savarirayan 2021*.

Analiza porównawcza zawarta w publikacji *Savarirayan 2021* dotyczyła porównania chorych leczonych WOS w badaniu 111-301/302 z chorymi nieleczonymi w badaniu 111-901/301. Analizę przeprowadzono w celu oceny przyrostu wzrostu u wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy WOS po dwóch latach aktywnego leczenia z oceną wzrostu w 104. tygodniu (N=52) w porównaniu z chorymi nieleczonymi w grupie PLC z dwuletnim okresem obserwacji (biorąc pod uwagę okres placebo i dodatkowy rok z badania obserwacyjnego 111-901 przed rozpoczęciem randomizowanego badania 111-301 (N=38)).

Zestawienie danych po dwóch latach obserwacji przeprowadzono przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

Dodatkowo analizę porównawczą uzupełniono o informacje zawarte w abstrakcie konferencyjnym 111-302 (*Savarirayan 2024*)_ab konf oraz posterze 111-302 (*Savarirayan2024*)_poster. W w/w publikacjach analizę porównawczą przeprowadzono dla wszystkich badanych chorych z co najmniej 3-letnim okresem obserwacji (N=111) w zestawieniu z dopasowaną grupą nieleczonych chorych z badania CLARITY. Wykonano analizę przekrojową, w której nieleczeni chorzy z badania CLARITY zostali dopasowani do chorych w grupie WOS na początku badania (N=690) i po 3 latach (N=520) pod względem wieku (± 1 miesiąc) i płci. W celu skorygowania różnic wyjściowych, zostały od nich odjęte różnice określone po 3 latach. Szczegółowy opis metodyki dla zestawienia wyników chorych leczonych WOS z chorymi nieleczonymi przedstawiono w rozdziale 8.1.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 02.11.2020 r. – w przypadku publikacji *Savarirayan 2021* [okres obserwacji 104 tyg. (N=119)] oraz dla daty odcięcia danych 25.02.2023 r. – dla abstraktu konferencyjnego 111-302 (*Savarirayan 2024*)_ab konf oraz posteru 111-302 (*Savarirayan 2024*)_poster [okres obserwacji do 4 lat (N=119)].

8.2.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

Średnia (SD) ze średnich różnic wartości AGV między grupą chorych leczonych WOS a grupą chorych nieleczonych w wieku 6-17 lat wyniosła w grupie dziewcząt 1,46 (0,61) cm/rok, natomiast w grupie chłopców 1,73 (0,52) cm/rok, co wskazuje na odnoszoną przez chorych leczonych WOS korzyść kliniczną [111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf].

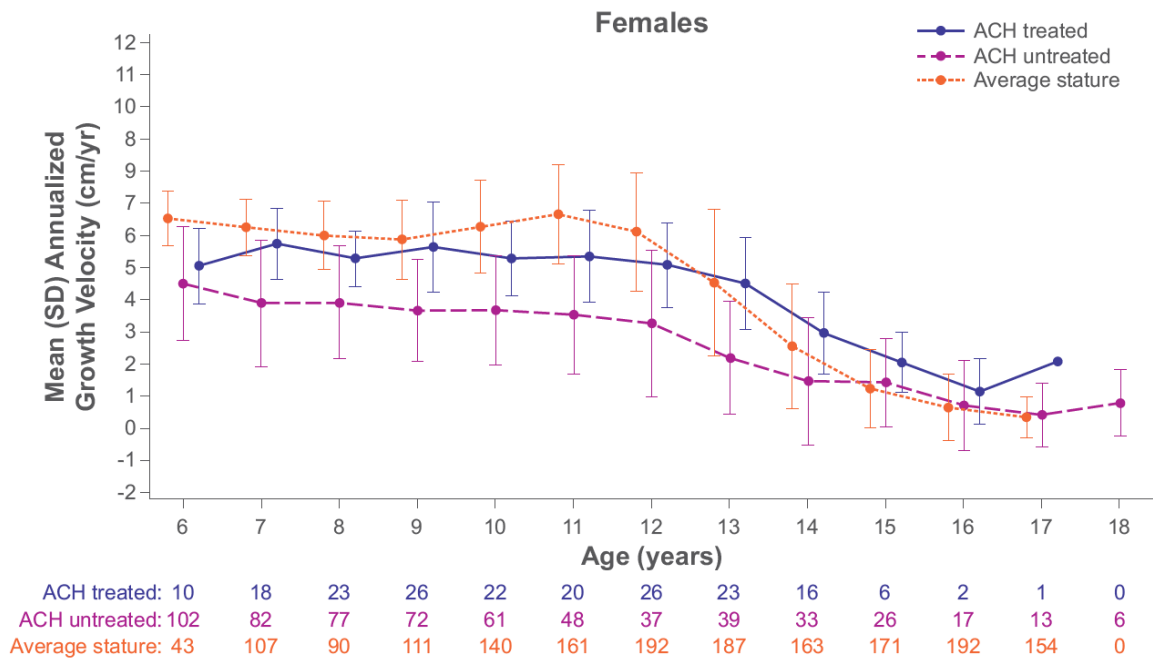
W całym analizowanym okresie obserwacji (do 4 lat) średnie wartości AGV u chorych leczonych WOS pozostawały wyższe zarówno w grupie chorych dziewcząt, jak i chłopców w wieku 6-17 lat w porównaniu z chorymi nieleczonymi [111-302 (Savarirayan 2024)_poster].

Dodatkowo średnie wartości AGV w grupie chorych leczonych WOS były porównywalne do średnich wartości AGV w zdrowej populacji dzieci przed okresem dojrzewania. U chorych z ACH niezależnie od zastosowanego leczenia nie następuje skok wzrostu w okresie dojrzewania, który obecny jest u dzieci zdrowych [111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf, 111-302 (Savarirayan 2024)_poster].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 24.

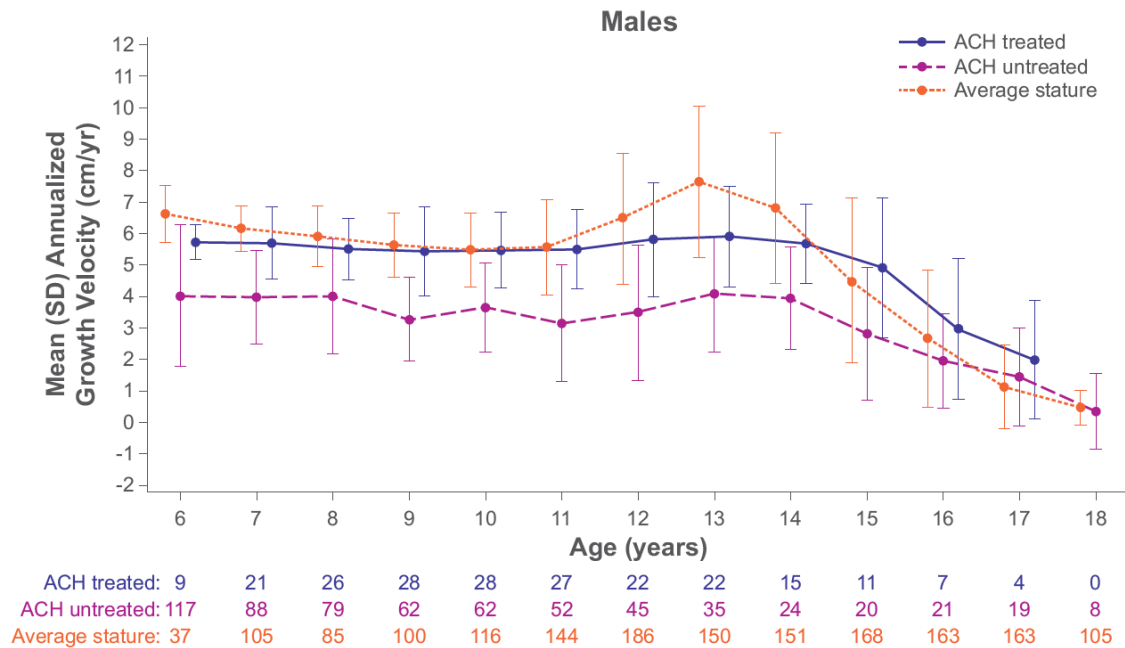
Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u dziewcząt – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu 111-302 z chorymi nieleczonymi w badaniu CLARITY oraz dziećmi zdrowymi



niebieską linią oznaczono średnie AGV u chorych leczonych WOS w badaniu 111-302
 fioletową linią oznaczono średnie AGV u chorych nieleczonych w badaniu CLARITY
 pomarańczową linią oznaczono średnie AGV u zdrowych dzieci w badaniu Kelly 2014
 Źródło: 111-302 (Savarirayan 2024)_poster

Rysunek 25.

Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u chłopców – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu 111-302 z chorymi nieleczonymi w badaniu CLARITY oraz dziećmi zdrowymi



niebieską linią oznaczono średnie AGV u chorych leczonych WOS w badaniu 111-302
fioletową linią oznaczono średnie AGV u chorych nieleczonych w badaniu CLARITY
pomarańczową linią oznaczono średnie AGV u zdrowych dzieci
Źródło: 111-302 (Savarirayan 2024)_poster

8.2.2. Z-score wzrostu do wieku

Trwałość efektu leczenia WOS została również odzwierciedlona w poprawie wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w czasie.

W 104. tygodniu obserwacji różnica w średniej LS zmianie pomiędzy grupą leczoną WOS i grupą nieleczoną w wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku wynosiła 0,44 (95% CI: 0,25; 0,63) [Savarirayan 2021].

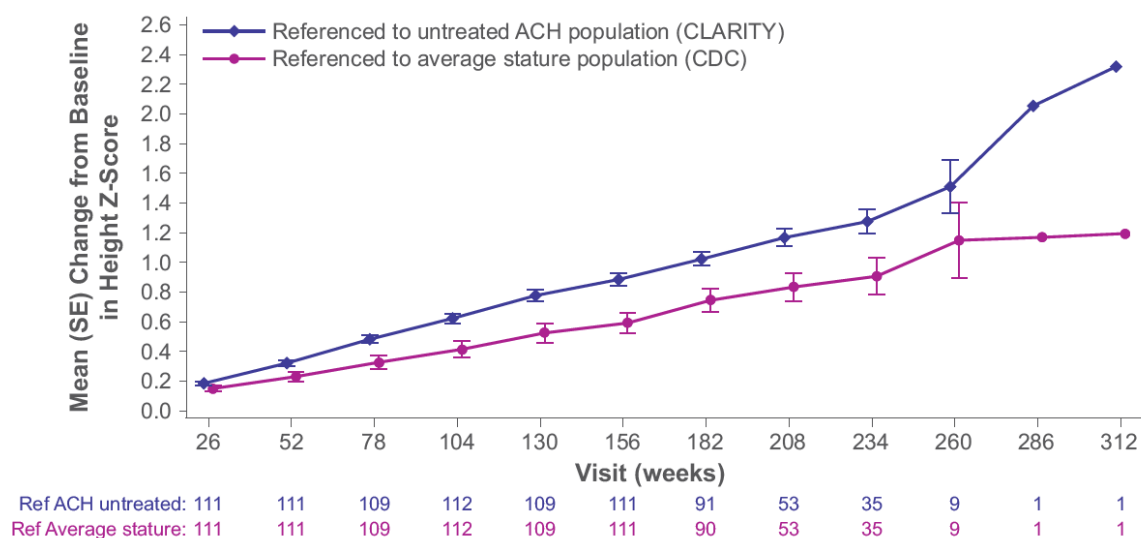
Średnia (SD) zmiana Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS wyniosła 0,23 (0,32) w 52. tyg. (N=111), 0,59 (0,73) w 156. tyg. (N=111) oraz 0,83 (0,69) w 208. tyg. (N=53) w odniesieniu do populacji dzieci zdrowych o średnim wzroście. W porównaniu z chorymi nieleczonymi, średnia (SD) zmiana Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych wyniosła 0,32 (0,20) w 52. tyg. (N=111),

0,89 (0,44) w 156. tyg. (N=111) oraz 1,17 (0,42) w 208. tyg. (N=53) [111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 26.

Średnia zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-302 w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu CLARITY oraz dzieci zdrowych



niebieską linią oznaczono średnią zmianę Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-302 w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu CLARITY
fioletową linią oznaczono średnią zmianę Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-302 w odniesieniu do zdrowych dzieci²⁶
Źródło: 111-302 (Savarirayan 2024)_poster

8.2.3. Zmiana wzrostu

W porównaniu grupy leczonej z badania 111-301/302 z grupą nieleczoną z badania 111-901/301 obserwowana różnica zmiany wzrostu była podobna w pierwszym oraz drugim roku leczenia – odpowiednio 1,73 cm oraz 1,79 cm.

Dodatkowy przyrost wzrostu w dwuletnim okresie leczenia WOS wyniósł o 3,52 cm więcej niż w przypadku dzieci nieleczonych. Średnia różnica LSMD między grupą chorych leczonych

²⁶ w posterze 111-302 (Savarirayan 2024)_poster nie podano informacji o skąd pochodzą dane dotyczące średnich wartości AGV u zdrowych dzieci

WOS i chorych nieleczonych po dwóch latach obserwacji wynosiła 3,34 cm/rok (95% CI: 2,76; 3,93) [Savarirayan 2021].

Warto również zaznaczyć, że zgodnie z wynikami analizy przekrojowej średni przyrost wzrostu u chorych leczonych WOS przez 3 lata wyniósł o 5,75 cm (95% CI: 4,93; 6,57) więcej niż w grupie nieleczonej [111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf].

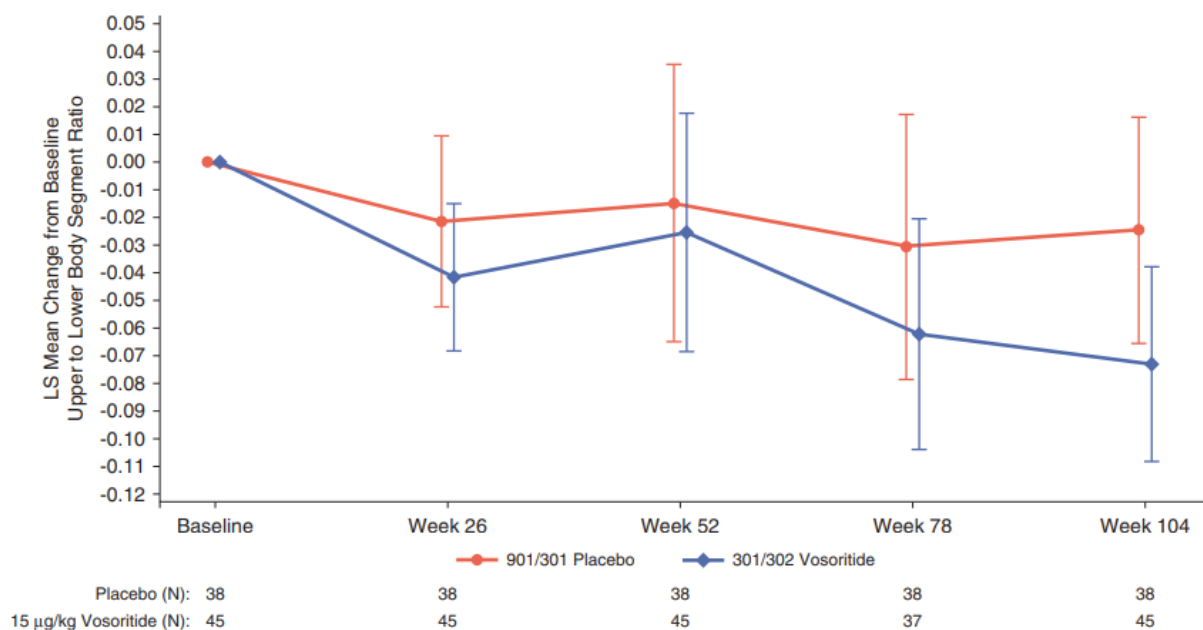
8.2.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego

W 104 tyg. obserwacji średnia LS zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu wyniosła -0,05 (zakres: -0,09; -0,01). Zmiana ta oznacza większą redukcję wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego u chorych leczonych WOS w porównaniu z chorymi nieleczonymi i świadczy o skuteczności terapii WOS. [Savarirayan 2021].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku i w tabeli.

Rysunek 27.

Średnia zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-301/302 oraz u chorych nieleczonych w badaniu 111-901/301 w czasie 104 tyg.*



*dane w postaci LSM

Źródło: Savarirayan 2021

Tabela 51.

Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-301/302 w porównaniu z chorymi nieleczonymi w badaniu 111-901/301 w czasie 104 tyg.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Chorzy leczeni		Chorzy nieleczeni		LSMD (95% CI)
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Chorzy ogółem							
<i>Badanie 111-302 (Savarirayan 2021)</i>	104	Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem do wartości początkowej	-0,07 (-0,11; -0,04)	45	-0,02 (-0,07; 0,02)	38	-0,05 (-0,09; -0,01)

8.3. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby – badanie 111-206 oraz 111-208

Zestawienie danych dla chorych leczonych WOS w badaniu 111-208 w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby przedstawiono [redacted] oraz na podstawie posteru 111-208 (Savarirayan 2024b)_poster.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 19.12.2022 r.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki.

8.3.1. Z-score wzrostu do wieku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach i na poniższych rysunkach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]				[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]										

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]										
	[REDACTED]										
	[REDACTED]										
	[REDACTED]										

[Redacted text block]

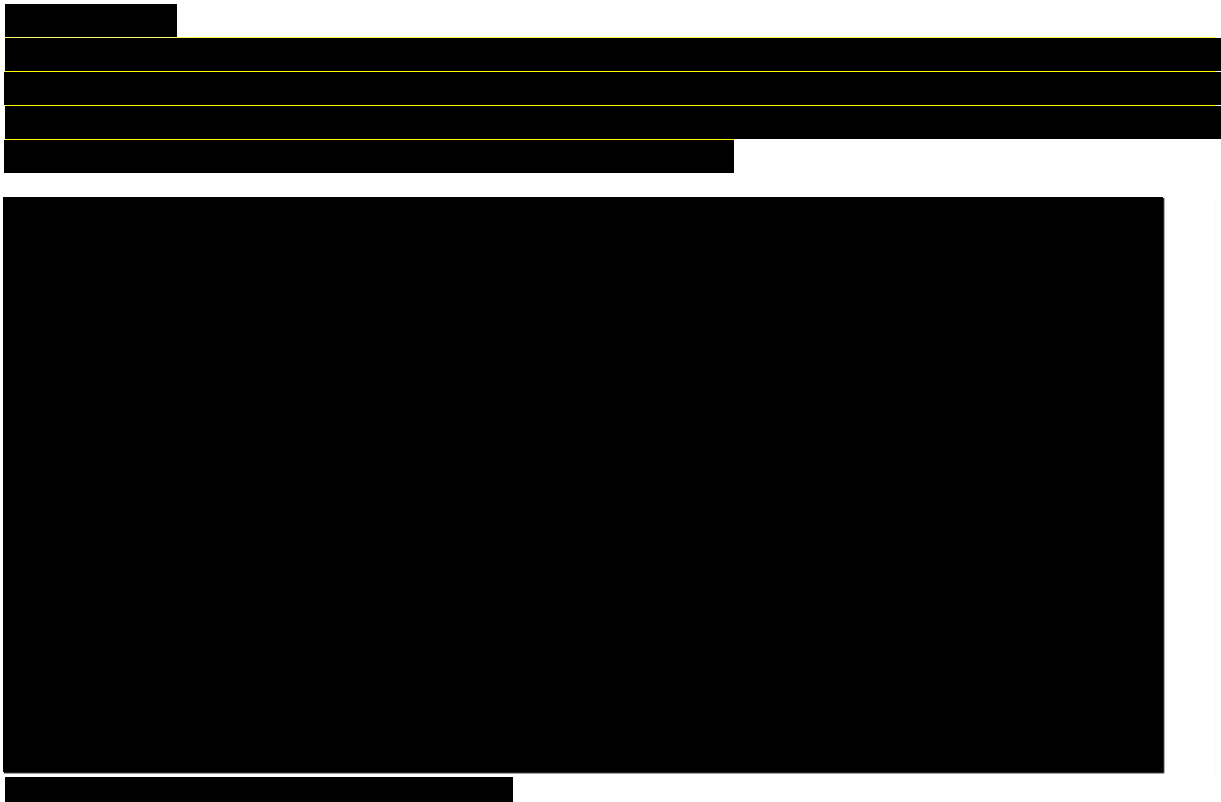
[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

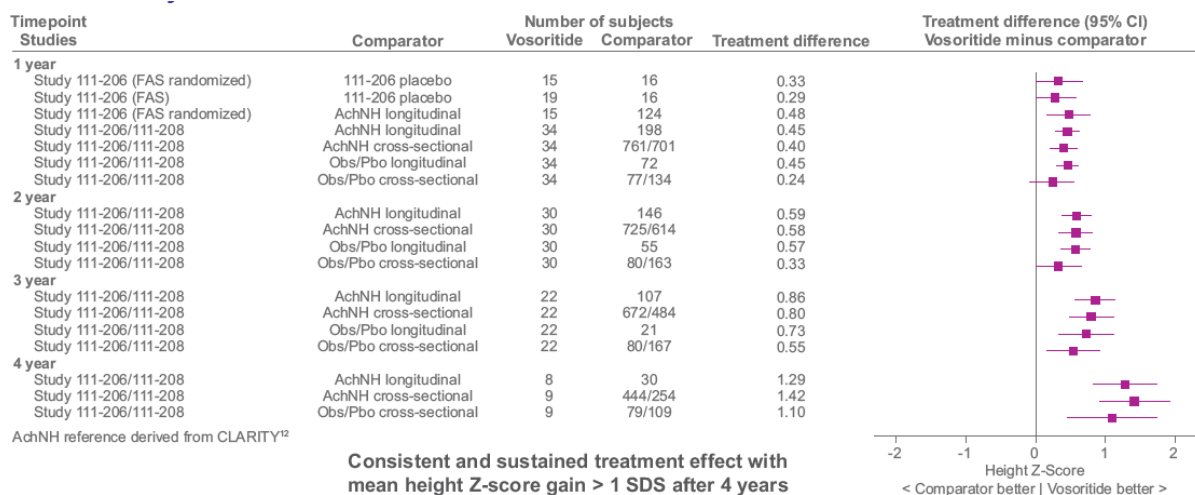
[Redacted text block]

[Redacted text line]



Rysunek 31.

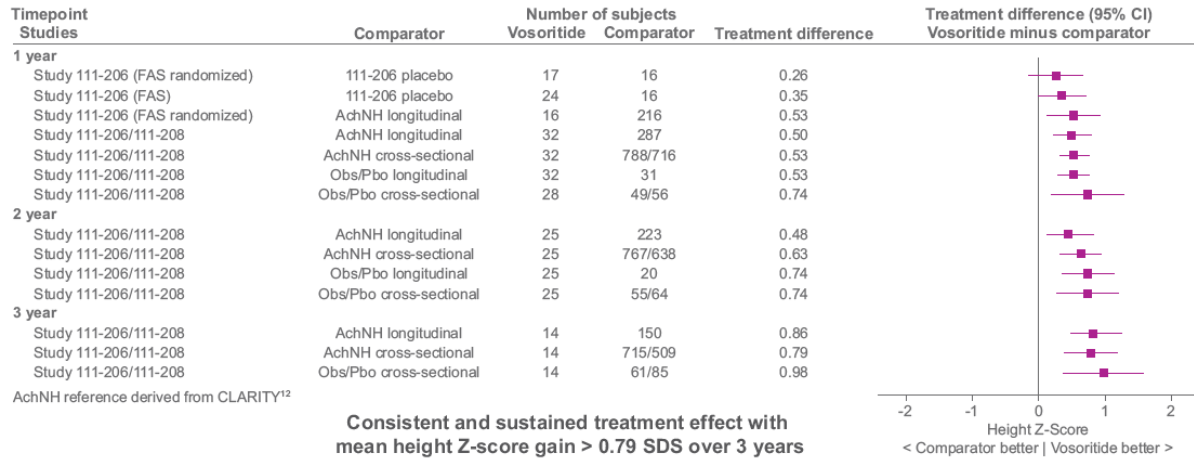
Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku ≥ 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC) względem wartości początkowych w 1., 2., 3. i 4. roku leczenia – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa



Źródło: 111-208 (Savarirayan 2024)_poster

Rysunek 32.

Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku < 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC) względem wartości początkowych w 1., 2. i 3. roku leczenia – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa



Źródło: 111-208 (Savarirayan 2024)_poster

8.3.2. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

[Redacted content]

badania) oraz 80,02% w przypadku dzieci w wieku < 2 lat w 3. roku badania (w porównaniu z 66,74% w przypadku nieleczonych dzieci).

Wyniki analizy przekrojowej u chorych w grupach wiekowych ≥ 2 r.ż. i < 2 r.ż. wykazały, iż różnica średnich między wartością początkową a końcową w zmianie wzrostu między grupą WOS, a grupą chorych nieleczonych (grupa OBS/PLC lub AchNH) w 3. roku wyniosła w od 3,06 do 4,12 cm. W 4. roku obserwacji u chorych w wieku ≥ 2 lat, różnica średnich między grupami wyniosła od 6,27 do 7,77 cm. Natomiast w grupie wiekowej <2 r.ż. różnica ta wynosiła od 3,45 do 3,87 cm w 3 roku [111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster].



Warto także zaznaczyć, że wyniki analizy podłużnej i przekrojowej wskazują na spójny i trwały efekt leczenia WOS ze zmianą wzrostu wynoszącą > 6 cm w czasie 4 lat leczenia w grupie chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz > 3 cm w czasie 3 lat leczenia w grupie chorych w wieku < 2 r.ż. [111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster].

Przedstawione wyniki świadczą o skuteczności WOS w zakresie zmiany wzrostu chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Procentowa zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu u dzieci zdrowych względem wartości początkowych – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniu 111-208

Badanie (publikacja)	OBS [lata]	Punkt końcowy	Porównanie WOS vs AchNH			
			WOS	N	AchNH	N
Chorzy w wieku ≥ 2 r.ż.*						
111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster, 111-208 (Savarirayan 2024_b)_ab konf	2	Zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu u dzieci zdrowych względem wartości początkowych [%]	86,29	30	66,08	146
	3		86,10	22	65,90	107
	4		90,45	9	65,66	30
Chorzy w wieku < 2 r.ż.*						

Badanie (publikacja)	OBS [lata]	Punkt końcowy	Porównanie WOS vs AchNH			
			WOS	N	AchNH	N
111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster, 111-208 (Savarirayan 2024_b)_ab konf	1	Zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu u dzieci zdrowych względem wartości początkowych [%]	80,21	32	66,73	287
	2		73,68	25	66,02	223
	3		80,02	14	66,74	150

*w momencie rozpoczęcia leczenia WOS

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				

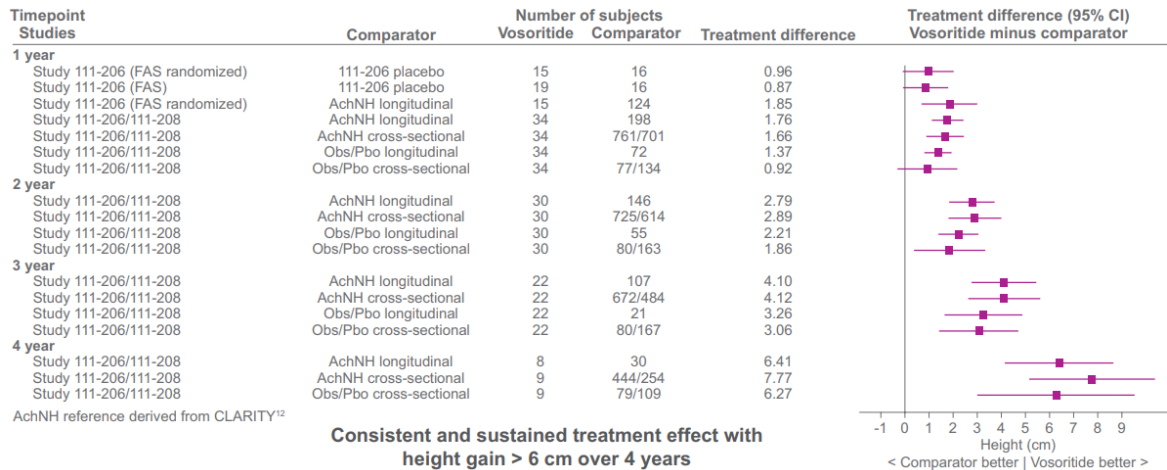
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]										
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]				[REDACTED]					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										

Rysunek 33.

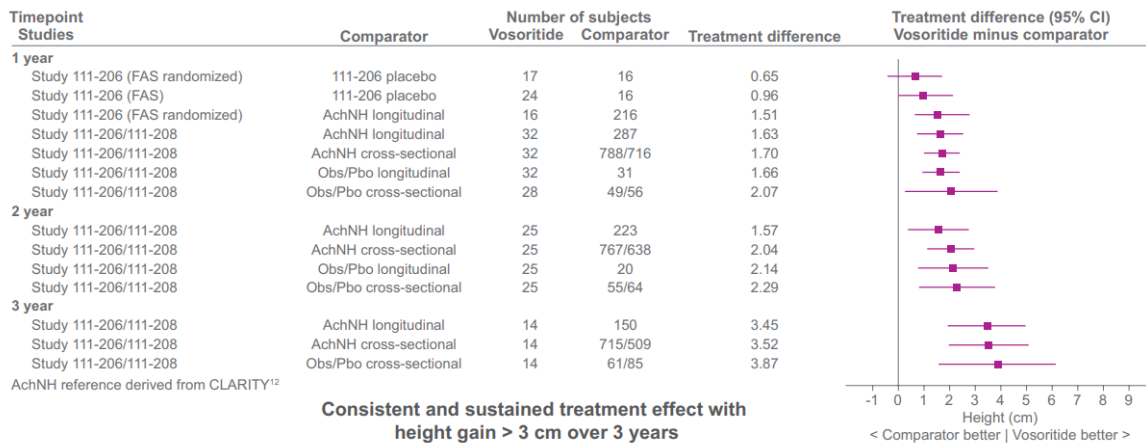
Zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu w grupie wiekowej ≥2 lat względem wartości początkowych – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniu 111-208 – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa



Źródło: 111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster

Rysunek 34.

Zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu w grupie wiekowej <2 lat względem wartości początkowych – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniu 111-208 – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa



Źródło: 111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster

8.3.4. Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto zaznaczyć, że w grupie chorych leczonych WOS w wieku < 2 r.ż. nie obserwowano spójnego trendu w zmianie wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. Może być to spowodowane trudnościami z uzyskaniem dokładnych pomiarów antropometrycznych u najmłodszych chorych [111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster].

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]					
		[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]					
		[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]					
		[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]					
		[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]					
		[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]							
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]			[REDACTED]					

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				

8.4. Analiza porównawcza WOS z naturalnym przebiegiem choroby – badanie 111-202 oraz 111-205

Zestawienie danych dla chorych leczonych WOS w badaniu 111-202 i 111-205 w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego 111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf oraz posteru 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych 25.02.2023 r. – średnia (SD) okresu obserwacji: 80,95 (17,73) mies., maksymalny okres obserwacji: 106,7 mies. Warto podkreślić, że badanie 111-205 jest najdłuższym, jakie do tej pory przeprowadzono dla wosorytydu.

Wyniki dla chorych nieleczonych przedstawiono na podstawie badania CLARITY.

Analizę porównawczą przeprowadzono dla wszystkich badanych chorych z co najmniej 7-letnim okresem obserwacji (N=17) leczonych od początku badania WOS w dawce 15 µg/kg lub 30 µg/kg. Wykonano analizę przekrojową, w której nieleczeni chorzy z badania CLARITY zostali dopasowani do chorych w grupie WOS na początku badania (N=390) i po 7 latach (N=173) pod względem wieku (± 1 miesiąc) i płci. W celu skorygowania różnic wyjściowych zostały od nich odjęte różnice określone po 7 latach.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki.

8.4.1. Roczna szybkość wzrostu (AGV)

Średnia (SD) ze średnich różnic wartości AGV między grupą chorych leczonych WOS a grupą chorych nieleczonych w wieku 6-16 lat wyniosła w grupie dziewcząt 1,33 (0,58) cm/rok, natomiast w grupie chłopców 1,63 (0,57) cm/rok, co wskazuje na odnoszoną przez chorych leczonych WOS korzyść kliniczną [111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf].

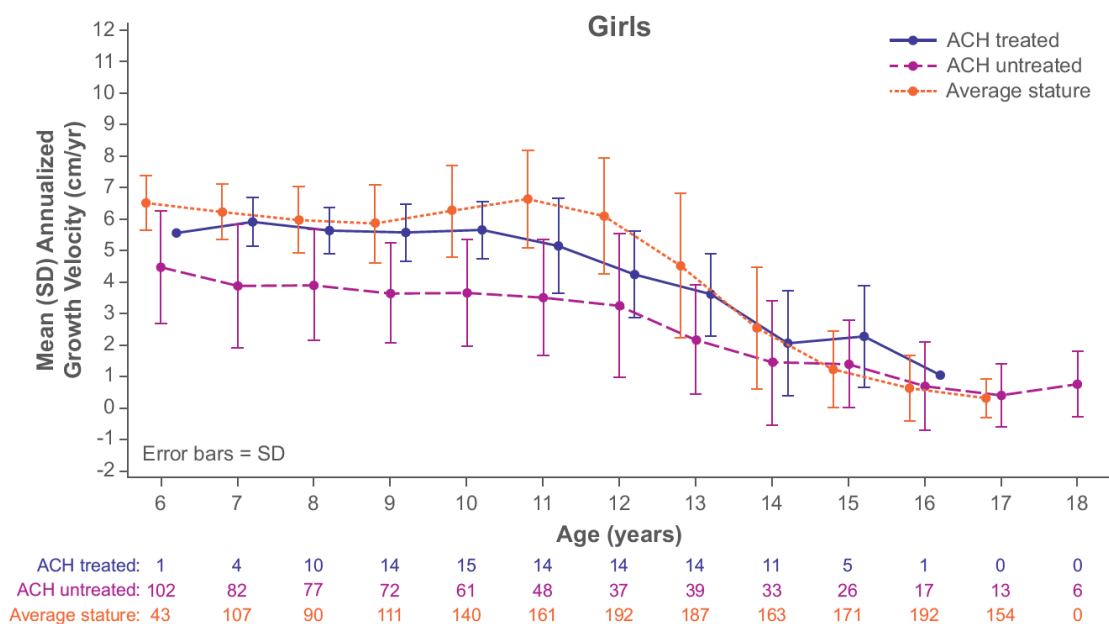
W całym analizowanym okresie obserwacji (do 7 lat) średnie wartości AGV u chorych leczonych WOS pozostawały wyższe zarówno w grupie chorych dziewcząt, jak i chłopców w wieku 6-17 lat w porównaniu z chorymi nieleczonymi [111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster].

Dodatkowo średnie wartości AGV w grupie chorych leczonych WOS były porównywalne do średnich wartości AGV w zdrowej populacji dzieci przed okresem dojrzewania. U chorych z ACH niezależnie od zastosowanego leczenia nie następuje skok wzrostu w okresie dojrzewania, który obecny jest u dzieci zdrowych [111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster]²⁷.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 35.

Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u dziewcząt – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 z chorymi nieleczonymi w badaniu CLARITY oraz dziećmi zdrowymi

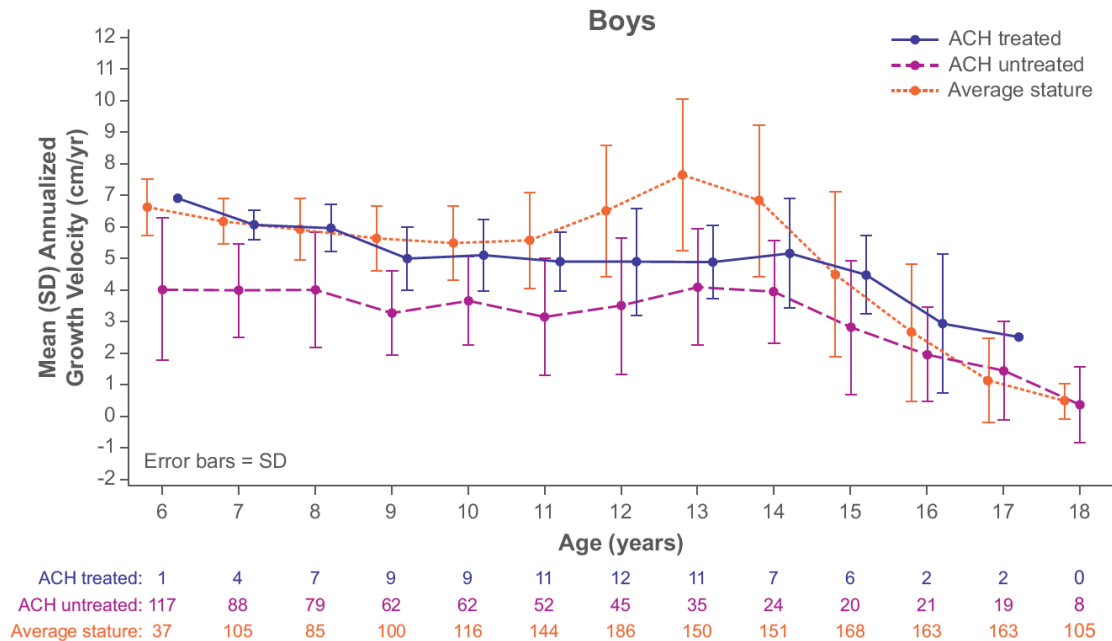


niebieską linią oznaczono średnie AGV u chorych leczonych WOS w badaniu 111-205
fioletową linią oznaczono średnie AGV u chorych nieleczonych w badaniu CLARITY
pomarańczową linią oznaczono średnie AGV u zdrowych dzieci w badaniu Kelly 2014
Źródło: 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster

²⁷ Zgodnie z danymi literaturowymi, skok wzrostu w okresie dojrzewania u dzieci z achondroplazją jest niewielki lub nie występuje wcale [Hoover-Fong 2008]

Rysunek 36.

Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u chłopców – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 z chorymi nieleczonymi w badaniu CLARITY oraz dziećmi zdrowymi



niebieską linią oznaczono średnie AGV u chorych leczonych WOS w badaniu 111-205
fioletową linią oznaczono średnie AGV u chorych nieleczonych w badaniu CLARITY
pomarańczową linią oznaczono średnie AGV u zdrowych dzieci w badaniu Kelly 2014
Źródło: 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster

8.4.2. Z-score wzrostu do wieku

Trwałość efektu leczenia WOS została również odzwierciedlona w poprawie wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w czasie.

Średnia (SE)²⁸ zmiana Z-score wzrostu do wieku w 84. mies. względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS wyniosła 1,02 (0,64) w porównaniu do populacji dzieci zdrowych o średnim wzroście (N=15) oraz 1,67 (0,67) w porównaniu do chorych nieleczonych (N=15) [111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf].

Warto również zaznaczyć, że zgodnie z wynikami analizy przekrojowej średni przyrost wzrostu u chorych leczonych WOS (N=17) w dawce 15 µg/kg lub 30 µg/kg przez 7 lat wyniósł 11,03

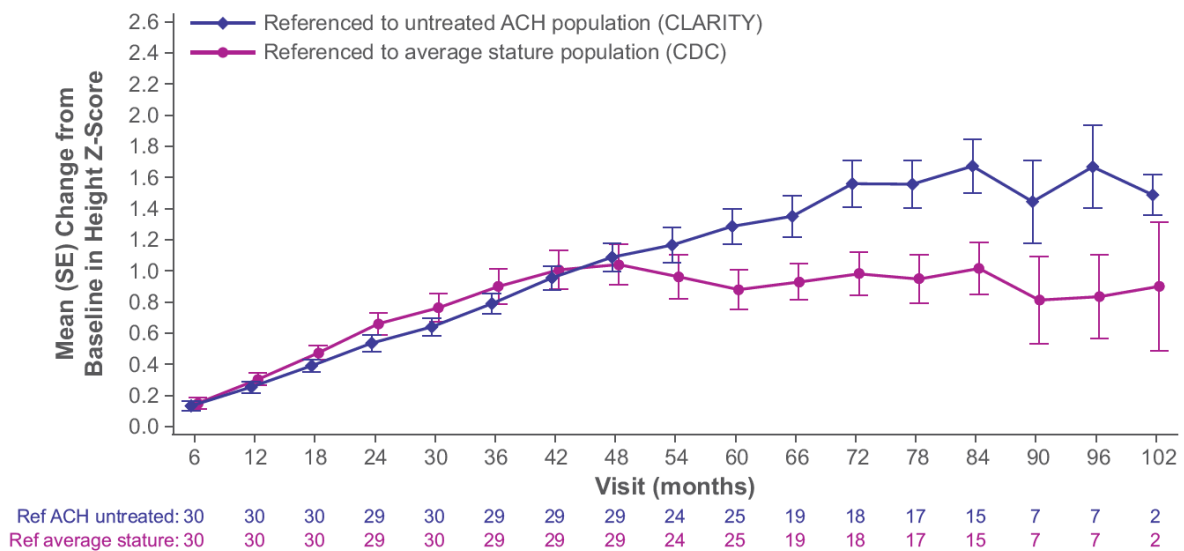
²⁸ autorzy abstraktu konferencyjnego nie podali jednoznacznie rodzaju miary rozrzutu (w ramach niniejszej analizy przyjęto miarę rozrzutu jako SE)

cm (95% CI: 8,62; 13,45) w porównaniu z chorymi nieleczonymi [111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 37.

Średnia zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu CLARITY oraz dzieci zdrowych



niebieską linią oznaczono średnią zmianę Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu CLARITY
fioletową linią oznaczono średnią zmianą Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 w odniesieniu do zdrowych dzieci²⁹

Źródło: 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster

²⁹ w posterze 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster nie podano informacji o skąd pochodzą dane dotyczące średnich wartości AGV u zdrowych dzieci

9. Ocena bezpieczeństwa WOS w badaniu 111-301 oraz 111-302

Analizę bezpieczeństwa WOS w porównaniu z PLC w populacji chorych z achondroplazją w wieku 4 miesięcy lub starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania 111-301 w czasie 52. tygodni obserwacji [Savarirayan 2020].

Długoterminowe bezpieczeństwo WOS w czasie 104 tyg. (data odcięcia danych: 2 listopada 2020 r.)³⁰ analizowano na podstawie badania 111-302 [Savarirayan 2021] będącego otwartym przedłużeniem badania 111-301.

Dodatkowo analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki dla daty odcięcia 25.02.2023 r., które przedstawiono w posterze 111-302 (Savarirayan 2024)_poster.

W badaniu 111-301 stosowano WOS w dawce 15 µg/kg mc. lub PLC podawane podskórnie, raz dziennie z rotacją miejsca wstrzyknięcia. W badaniu 111-302 wszyscy chorzy przyjmowali WOS w dawce 15 µg/kg mc. raz dziennie, podskórnie.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane (TEAE);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- immunogenność.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

9.1. Zgony

W czasie 52 tygodni obserwacji w obu grupach badania 111-301 nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

³⁰ uczestnicy ukończyli 1 rok badania przedłużonego

W badaniu przedłużonym (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) również nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 60.
Częstość występowania zgonów w badaniu 111-301

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Zgony	0 (0,0)	60	0 (0,0)	61	Brak możliwości oszacowania	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Tabela 61.
Częstość występowania zgonów w badaniu 111-301 oraz 111-302

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS	
			n (%)	N
<i>111-302 (Savarirayan 2024)_poster data odcięcia danych: 25.02.2023 r.</i>	b/d (464,05 pacjentolat)	Zgony	0 (0,0)	119

9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu 111-301 łącznie u 7 chorych (3 w grupie WOS i 4 w grupie PLC) raportowano 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych (4 w grupie WOS i 5 w grupie PLC). U 4 chorych przyjmujących PLC odnotowano wystąpienie zapalenia wyrostka robaczkowego 3. stopnia, przerostu migdałka gardłowego 3. stopnia, duszności 2. stopnia, wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego 3. stopnia i ucisku rdzenia kręgowego 3. stopnia. U 3 chorych przyjmujących WOS raportowano wystąpienie grypy 3. stopnia, złamania kości promieniowej 3. stopnia, przerostu migdałka gardłowego 2. stopnia i zespołu bezdechu sennego 3. stopnia. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była bardzo niska a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji³¹ (data odcięcia danych: 25.03.2023 r.) raportowano wystąpienie SAE u 22 (18,5%) chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane

³¹ w posterze 111-301 (Savarirayan 2024)_poster nie podano informacji o dokładnej długości okresu obserwacji

związane z badanym lekiem wystąpiły jedynie u 2 (1,7%) chorych, natomiast SAE prowadzące do przerwania leczenia – u 1 chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 62.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-301*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ogółem	3 (5,0)	60	4 (6,6)	61	0,75 (0,16; 3,50)	-0,02 (-0,10; 0,07)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Grypa	1 (1,7)	60	0 (0,0)	61	7,51 (0,15; 378,69)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	60	1 (1,6)	61	0,14 (0,003; 6,93)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Wzrost ciśnienie wewnątrzczaszkowe	0 (0,0)	60	1 (1,6)	61	0,14 (0,003; 6,93)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
		Ucisk rdzenia kręgowego	0 (0,0)	60	1 (1,6)	61	0,14 (0,003; 6,93)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Przerost migdałka gardłowego	1 (1,7)	60	1 (1,6)	61	1,02 (0,06; 16,64)	0,0003 (-0,05; 0,05)	NIE
		Zespół bezdechu sennego	1 (1,7)	60	0 (0,0)	61	7,51 (0,15; 378,69)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
		Duszność	0 (0,0)	60	1 (1,6)	61	0,14 (0,003; 6,93)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Złamanie kości promieniowej	1 (1,7)	60	0 (0,0)	61	7,51 (0,15; 378,69)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

Tabela 63.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-301*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
Zdarzenia niepożądane						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ogółem	4 (0,1)	60	5 (0,1)	61
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Grypa	1 (0,02)	60	0 (0,0)	61
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	60	1 (0,02)	61
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Wzrost ciśnienie wewnątrzczaszkowe	0 (0,0)	60	1 (0,02)	61
		Ucisk rdzenia kręgowego	0 (0,0)	60	1 (0,02)	61
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Przerost migdałka gardłowego	1 (0,02)	60	1 (0,02)	61
		Zespół bezdechu sennego	1 (0,02)	60	0 (0,0)	61
		Duszność	0 (0,0)	60	1 (0,02)	61
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Złamanie kości promieniowej	1 (0,02)	60	0 (0,0)	61

*w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego u chorego kilka razy, każde ze zdarzeń było liczone osobno

**EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS=57,99; PLC=60,93) w każdej grupie leczenia

Tabela 64.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-301 oraz 111-302

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER)^	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>111-301 (Savarirayan 2024)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.</i>	b/d (464,05 pacjentolata)	Ogółem	22 (18,5)	28 (0,06)	119
		Związane z badanym lekiem*	2 (1,7)	3 (0,01)	
		Prowadzące do przerwania leczenia**	1 (0,8)	1 (0,00)	

^EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (WOS: 464,05)

*u 2 chorych wystąpiły 3 SAE związane z badanym lekiem: koślawość kolan i kifoskolioza u 1 chorego oraz złamanie kości udowej u 1 chorego

**wystąpienie kifoskoliozy u 1 chorego było przyczyną przerwania leczenia

9.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W badaniu 111-301 odnotowano 1 zdarzenie niepożądane TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) w grupie leczonej WOS, którym było złamanie.

W czasie trwania badania 111-301 i 111-302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) raportowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISR) o ≥ 2 stopniu nasilenia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi TEAE w badaniu, jednak większość z nich wystąpiła w 1. stopniu nasilenia i miała charakter przejściowy. U chorych nie raportowano również długoterminowych następstw związanych z codziennymi iniekcjami. W badaniu raportowano również wystąpienie złamań u 7 (5,9%) chorych. Warto jednak zaznaczyć, że odsetek chorych, u których wystąpiło złamanie był zbliżony do odsetków chorych nieleczonych z ACH w populacji ogółem.

Poniższe tabele prezentują szczegółowe wyniki.

Tabela 65.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu 111-301*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej	0 (0,0)	60	0 (0,0)	61	Brak możliwości oszacowania	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		Jałowa martwica kości	0 (0,0)	60	0 (0,0)	61	Brak możliwości oszacowania	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Złamania	1 (1,7)	60	0 (0,0)	61	7,51 (0,15; 378,69)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

Tabela 66.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-301*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej	0 (0,0)	60	0 (0,0)	61
		Jałowa martwica kości	0 (0,0)	60	0 (0,0)	61
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Złamania	1 (0,02)	60	0 (0,0)	61

*w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego u chorego kilka razy, każde ze zdarzeń było liczone osobno

**EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS=57,99; PLC=60,93) w każdej grupie leczenia

Tabela 67.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania AESI w badaniu 111-301 oraz 111-302

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER)^	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
<i>111-302 (Savarirayan 2024)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.</i>	b/d (464,05 pacjentolat)	ISR o ≥ 2 stopniu nasilenia	2 (1,7)	5 (0,01)	119
		Jałowa martwica kości lub martwica kości	0 (0,0)	0 (0,0)	
		Złamanie dalszej nasady kości udowej	0 (0,0)	0 (0,0)	
		Złamania	7 (5,9)	8 (0,02)	

^EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (WOS: 464,05)

9.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE)

W badaniu 111-301 TEAE ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej, tj. odpowiednio u 98,3% i 98,4% chorych w 52. tygodniu obserwacji. Większość raportowanych zdarzeń miała nasilenie łagodne. Najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia z istotną statystycznie różnicą między badanymi grupami (73,3% chorych z grupy WOS i 47,5% chorych z grupy PLC). Zdarzenia te miały charakter przemijający. Ponadto nie odnotowano reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 . stopniu nasilenia oraz anafilaksji. Do

zdarzeń niepożądanych ze znamioną statystycznie różnicą między grupami należał także obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (38,3% w grupie WOS i 9,8% w grupie PLC) oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (13,3% w grupie WOS i 3,3% w grupie PLC). W przypadku pozostałych zdarzeń różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu 111-302 po dwóch latach leczenia WOS nie raportowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń była łagodna i nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany pozostały łagodne i przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu 111-301 w grupie WOS i PLC odnotowano odpowiednio 7 345 i 2 121 zdarzeń niepożądanych TEAE. Najczęściej raportowano rumień w miejscu wstrzyknięcia, w tym 3 987 zdarzeń w grupie WOS i 1 215 zdarzeń w grupie PLC.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 68.

Częstość występowania TEAE* (≥5,0% chorych w grupie WOS) w badaniu 111-301

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ogółem TEAE	59 (98,3)	60	60 (98,4)	61	0,98 (0,06; 16,09)	-0,0003 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Zapalenie nosogardzieli	16 (26,7)	60	18 (29,5)	61	0,87 (0,39; 1,92)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (13,3)	60	10 (16,4)	61	0,78 (0,29; 2,15)	-0,03 (-0,16; 0,10)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha	6 (10,0)	60	6 (9,8)	61	1,02 (0,31; 3,36)	0,002 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha środkowego	6 (10,0)	60	6 (9,8)	61	1,02 (0,31; 3,36)	0,002 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		Grypa	6 (10,0)	60	3 (4,9)	61	2,15 (0,51; 9,02)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	5 (8,3)	60	3 (4,9)	61	1,76 (0,40; 7,71)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	4 (6,7)	60	3 (4,9)	61	1,38 (0,30; 6,45)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	4 (6,7)	60	1 (1,6)	61	4,29 (0,46; 39,51)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	3 (5,0)	60	1 (1,6)	61	3,16 (0,32; 31,25)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Alergia sezonowa	4 (6,7)	60	1 (1,6)	61	4,29 (0,46; 39,51)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ból głowy	14 (23,3)	60	16 (26,2)	61	0,86 (0,37; 1,96)	-0,03 (-0,18; 0,12)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	4 (6,7)	60	1 (1,6)	61	4,29 (0,46; 39,51)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ból ucha	6 (10,0)	60	3 (4,9)	61	2,15 (0,51; 9,02)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
		Wyciek z ucha	3 (5,0)	60	3 (4,9)	61	1,02 (0,20; 5,25)	0,0008 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Obniżone ciśnienie krwi	7 (11,7)	60	3 (4,9)	61	2,55 (0,63; 10,38)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Kaszel	7 (11,7)	60	8 (13,1)	61	0,88 (0,30; 2,59)	-0,01 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	6 (10,0)	60	4 (6,6)	61	1,58 (0,42; 5,92)	0,03 (-0,06; 0,13)	n/d	NIE
		Przekrwienie błony śluzowej nosa	3 (5,0)	60	4 (6,6)	61	0,75 (0,16; 3,50)	-0,02 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Wymioty	16 (26,7)	60	12 (19,7)	61	1,48 (0,63; 3,48)	0,07 (-0,08; 0,22)	n/d	NIE
		Biegunka	6 (10,0)	60	2 (3,3)	61	3,28 (0,63; 16,94)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
		Ból brzucha	3 (5,0)	60	3 (4,9)	61	1,02 (0,20; 5,25)	0,0008 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Nudności	3 (5,0)	60	4 (6,6)	61	0,75 (0,16; 3,50)	-0,02 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Suchość skóry	3 (5,0)	60	0 (0,0)	61	7,77 (0,79; 76,19)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Bóle stawów	9 (15,0)	60	4 (6,6)	61	2,51 (0,73; 8,66)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
		Ból kończyny	5 (8,3)	60	4 (6,6)	61	1,30 (0,33; 5,08)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	44 (73,3)	60	29 (47,5)	61	3,03 (1,42; 6,50)	0,26 (0,09; 0,43)	NNH= 3 (2; 11)	TAK
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	41 (68,3)	60	40 (65,6)	61	1,13 (0,53; 2,42)	0,03 (-0,14; 0,20)	n/d	NIE
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	23 (38,3)	60	6 (9,8)	61	5,70 (2,12; 15,34)	0,28 (0,14; 0,43)	NNH= 3 (2; 7)	TAK
		Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	8 (13,3)	60	2 (3,3)	61	4,54 (0,92; 22,34)	0,10 (0,004; 0,20)	NNH 10 (5; 250)	TAK
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	5 (8,3)	60	8 (13,1)	61	0,60 (0,19; 1,96)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
		Guz w miejscu wstrzyknięcia	4 (6,7)	60	1 (1,6)	61	4,29 (0,46; 39,51)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	3 (5,0)	60	0 (0,0)	61	7,77 (0,79; 76,19)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
		Zmęczenie	4 (6,7)	60	0 (0,0)	61	7,91 (1,09; 57,59)	0,07 (-0,003; 0,14)	n/d	NIE
		Gorączka	10 (16,7)	60	13 (21,3)	61	0,74 (0,30; 1,84)	-0,05 (-0,19; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Niedobór witaminy D	3 (5,0)	60	7 (11,5)	61	0,41 (0,10; 1,65)	-0,06 (-0,16; 0,03)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Upadek	4 (6,7)	60	4 (6,6)	61	1,02 (0,24; 4,27)	0,0011 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Ukąszenie stawonogów	3 (5,0)	60	2 (3,3)	61	1,55 (0,25; 9,64)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

Tabela 69.

Częstość występowania TEAE* ($\geq 5,0\%$ chorych w grupie WOS) według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-301

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
Zdarzenia niepożądane						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ogółem TEAE	7345 (126,7)	60	2121 (34,8)	61
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Zapalenie nosogardzieli	26 (0,4)	60	29 (0,5)	61
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (0,1)	60	12 (0,2)	61
		Zapalenie ucha	8 (0,1)	60	6 (0,1)	61
		Zapalenie ucha środkowego	7 (0,1)	60	9 (0,1)	61
		Grypa	8 (0,1)	60	3 (0,05)	61
		Zakażenie wirusowe	11 (0,2)	60	5 (0,1)	61
		Zapalenie żołądka i jelit	4 (0,1)	60	3 (0,0)	61
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	4 (0,1)	60	1 (0,0)	61
		Zapalenie migdałków	3 (0,1)	60	3 (0,0)	61
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Alergia sezonowa	4 (0,1)	60	1 (0,0)	61
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ból głowy	23 (0,4)	60	30 (0,5)	61
		Zawroty głowy	4 (0,1)	60	1 (0,0)	61
Zaburzenia ucha i błędnika						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ból ucha	11 (0,2)	60	3 (0,05)	61
		Wyciek z ucha	6 (0,1)	60	5 (0,1)	61
Zaburzenia naczyniowe						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Obniżone ciśnienie krwi	10 (0,2)	60	3 (0,05)	61
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Kaszel	8 (0,1)	60	10 (0,2)	61
		Ból jamy ustnej i gardła	13 (0,2)	60	4 (0,1)	61
		Przekrwienie błony śluzowej nosa	3 (0,1)	60	5 (0,1)	61
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Wymioty	25 (0,4)	60	16 (0,3)	61
		Biegunka	8 (0,1)	60	2 (0,03)	61
		Ból brzucha	3 (0,1)	60	3 (0,0)	61

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
		Nudności	3 (0,1)	60	6 (0,1)	61
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Suchość skóry	3 (0,1)	60	0 (0,0)	61
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Bóle stawów	11 (0,2)	60	7 (0,1)	61
		Ból kończyny	8 (0,1)	60	4 (0,1)	61
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	2280 (39,3)	60	229 (3,8)	61
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3987 (68,7)	60	1215 (19,9)	61
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	322 (5,6)	60	53 (0,9)	61
		Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	71 (1,2)	60	5 (0,1)	61
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	19 (0,3)	60	16 (0,3)	61
		Guz w miejscu wstrzyknięcia	34 (0,6)	60	1 (0,0)	61
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	5 (0,1)	60	0 (0,0)	61
		Zmęczenie	4 (0,1)	60	0 (0,0)	61
		Gorączka	11 (0,2)	60	22 (0,4)	61
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Niedobór witaminy D	3 (0,1)	60	7 (0,1)	61
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Upadek	5 (0,1)	60	5 (0,1)	61
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Ukąszenie stawonogów	3 (0,1)	60	2 (0,0)	61

*w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego u chorego kilka razy, każde ze zdarzeń było liczone osobno

**EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS=57,99; PLC=60,93) w każdej grupie leczenia

Tabela 70.
Częstość występowania TEAE w badaniu 111-301 oraz 111-302

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER)^	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)					
		Ogółem	118 (99,2)	1834 (3,95)	119

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER)^	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)					
111-302 (Savarirayan 2024)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.	b/d (464,05 pacjentolat)	Związane z badanym lekiem	37 (31,1)	95 (0,20)	
		Prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,8)	1 (0,00)	
		TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia	20 (16,8)	27 (0,06)	

^EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (WOS: 464,05)

9.5. Immunogenność

W badaniu 111-301 obecność przeciwciał przeciwelekowych w surowicy wykryto u 41,7% chorych podczas co najmniej jednej wizyty oceniającej³². U żadnego z chorych nie wykryto przeciwciał neutralizujących.

Nie stwierdzono związku między obecnością całkowitych przeciwciał przeciwelekowych a zmianą rocznej szybkości wzrostu, częstością lub nasileniem nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 71.
Częstość występowania przeciwciał przeciwelekowych i neutralizujących w surowicy w badaniu 111-301

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS	
			n (%)	N
Immunogenność				
<i>Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)</i>	52	Obecność przeciwciał przeciwelekowych	25 (41,7)	60
		Obecność przeciwciał neutralizujących	0 (0,0)	60

³² Całkowite miano przeciwciał przeciwelekowych w surowicy było dodatnie podczas jednej wizyty (N=8) lub dwóch lub więcej wizyt (N=17) w czasie badania

10. Ocena bezpieczeństwa WOS w badaniu 111-206 oraz 111-208

Analizę bezpieczeństwa WOS w porównaniu z PLC w populacji chorych z achondroplazją w wieku 4 miesięcy lub starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania 111-206 (publikacja Savarirayan 2024).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- obecność przeciwciał przeciwciekowych i neutralizujących.

Warto zaznaczyć, że bezpieczeństwo WOS oceniano w populacji wszystkich chorych (N=43) a także w populacji chorych randomizowanych do leczenia WOS (N=32). Populacja wszystkich chorych (N=43) obejmowała zarówno chorych randomizowanych do leczenia WOS, jak i dodatkowo 11 chorych otrzymujących WOS w celu określenia odpowiedniej dawki leku do dalszego stosowania w badaniu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji chorych randomizowanych, natomiast w przypadku braku danych dla tej populacji przedstawiono wyniki dla populacji wszystkich chorych otrzymujących WOS. W przypadku wyników w populacji wszystkich chorych otrzymujących WOS odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

W publikacji *Savarirayan 2024*, bezpieczeństwo WOS oceniano w czasie 52. tyg.

Dodatkowo, analizę uzupełniono o długoterminowe wyniki bezpieczeństwa WOS przedstawione w badaniu 111-208 (będącego otwartym przedłużeniem badania 111-206) (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) na podstawie posteru 111-208 (*Savarirayan 2024_b*)_poster.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Zgony

W czasie 52 tygodni obserwacji badania 111-206 wystąpił 1 zgon w grupie WOS. Zgon dotyczył chłopca w wieku 12 mies., u którego wystąpiła wcześniej dysfagia gardłowa, niedrożność nosa, refluks żołądkowo-przełykowy oraz zespół obturacyjnego bezdechu sennego wymagającego podawania dodatkowego tlenu. U dziecka występowały wielokrotne zakażenia dróg oddechowych wywołane syncytialnym wirusem oddechowym, wymagające hospitalizacji i leczenia. Wymienione wyżej schorzenia oraz zwężenie otworu wielkiego rdzenia kręgowego uznano za przyczynę zgonu dziecka. Zgon nie został zatem uznany za związany z badanym lekiem, ani inną obowiązkową procedurą lub interwencją w ramach badania klinicznego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Częstość występowania zgonów w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zgon w czasie trwania badania	1 (3,1)	32	0 (0,0)	32	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE

10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu 111-206 łącznie u 9 chorych (3 w grupie chorych randomizowanych do WOS i 6 w grupie PLC) raportowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych (4 w grupie WOS i 8 w grupie PLC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji³³ (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) w badaniu 111-208 raportowano wystąpienie SAE u 5 (14,7%) chorych w wieku ≥ 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz u 8 (24,2%) chorych w wieku < 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem nie wystąpiły u żadnego chorego.

³³ w posterze 111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster nie podano informacji o dokładnej długości okresu obserwacji

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 73.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych* w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ogółem	3 [^] (9,4)	32	6 ^{^^} (18,8)	32	0,45 (0,10; 1,98)	-0,09 (-0,26; 0,08)	NIE

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

[^]SAE obejmowały obniżoną saturację, syncytialne zapalenie oskrzelików, zespół nagłej śmierci łóżeczkowej oraz zapalenie płuc

^{^^}SAE obejmowały napady nieświadomości (napady „*petit mal*”), autyzm, zapalenie żołądka i jelit, wymioty i zakażenie wirusem paragrypy, niewydolność oddechową, złamanie czaszki oraz zapalenie ucha środkowego.

Tabela 74.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję* w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ogółem	4 (0,1)	32	8 (0,2)	32
		Prowadzące do wstrzymania dawkowania	1 (0,0)		5 (0,2)	
		Prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku	0 (0,0)		0 (0,0)	
		Prowadzące do przerwania badania	1 (0,0)		0 (0,0)	
		Prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku lub przerwania badania	1 (0,0)		0 (0,0)	

*wielokrotne występowanie danego zdarzenia niepożądanego dla danego chorego było liczone dla każdego występowania danego zdarzenia

**EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS=31,63; PLC=32,03) w każdej grupie leczenia

Tabela 75.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-208

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS					
			chorzy w wieku ≥ 2 r.ż.*			chorzy w wieku <2 r.ż.*		
			n (%)	m (EAER)**	N	n (%)	m (EAER)**	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster	b/d (data odcięcia danych: 25 luty 2023 r.)	Ogółem	5 (14,7)	5 (0,0)	34	8 (24,2)	12 (0,1)	33
		Związane z badanym lekiem	0 (0,0)	0 (0,0)	34	0 (0,0)	0 (0,0)	33

*w momencie rozpoczęcia leczenia WOS

 **EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS, chorzy w wieku ≥ 2 r.ż. = 113,59; WOS, chorzy w wieku <2 r.ż. = 86,52)

10.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W badaniu 111-206 raportowano wystąpienie 2 zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI). Zespół obturacyjnego bezdechu sennego wystąpił u 2 (6,3%) chorych randomizowanych do grupy WOS, natomiast złamanie u 1 (3,1%) chorego otrzymującego PLC.

W badaniu nie raportowano wystąpienia reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia oraz anafilaksji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 76.
Częstość występowania AESI* w badaniu 111-206

Badanie	OBS	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zespół bezdechu sennego [^]	2 (6,3)**	32	0 (0,0)	32	7,63 (0,47; 124,75)	0,06 (-0,04; 0,16)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Złamania	0 (0,0)**	32	1 (3,1)	32	0,14 (0,00; 6,82)	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Anafilaksja	0 (0,0)	32	0 (0,0)	32	Brak możliwości oszacowania	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
		Reakcje nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia	0 (0,0)	32	0 (0,0)	32	Brak możliwości oszacowania	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

**w publikacji *Savarirayan 2024* wskazano, że u 3 chorych zgłoszono zespół bezdechu sennego, a u 1 chorego złamanie, przy czym wartości te zostały podane dla populacji wszystkich chorych przyjmujących WOS (N=43). Zgodnie z zasadami ekstrakcji, przedstawiono dane dla populacji chorych randomizowanych do leczenia WOS

[^]wystąpienie obturacyjnego bezdechu sennego nie było związane z pogorszeniem ocenianych w badaniu parametrów snu

10.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE)

W badaniu 11-206 co najmniej 1 TEAE wystąpiło u każdego chorego zarówno w grupie WOS, jak i PLC. W 52. tyg. badania, w grupie WOS i PLC odnotowano odpowiednio 6 564 i 2 357 TEAE. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były reakcje oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowano u 81,3% chorych w grupie WOS oraz 40,6% chorych w grupie PLC, natomiast rumień w miejscu wstrzyknięcia u 78,1% chorych w grupie WOS oraz 40,6% chorych w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść interwencji badanej. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść WOS raportowano także dla stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia. Z kolei istotnie statystycznie rzadziej w grupie WOS w porównaniu z PLC raportowano wymioty (15,6% w grupie WOS vs 53,1% w grupie PLC). W przypadku pozostałych zdarzeń różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) w badaniu 111-208 wystąpienie TEAE raportowano u 33 (97,1%) chorych w wieku ≥ 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia WOS oraz u wszystkich chorych w wieku < 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia WOS. Wystąpienie TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia wg CTCAE odnotowano u 5,9% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 18,2% chorych w wieku < 2 r.ż. W badaniu nie raportowano TEAE prowadzących do zgonu. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku odnotowano u 35,3% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 63,6% chorych w wieku < 2 r.ż. Z kolei wystąpienie TEAE prowadzącego do odstawienia badanego wystąpiło tylko u jednego chorego w wieku < 2 r.ż.

Warto zaznaczyć, że reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz niedociśnienie miały łagodny stopień nasilenia i przemijający charakter. Dodatkowo częstość występowania TEAE była podobna w grupie chorych w wieku ≥ 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia WOS i w grupie chorych w wieku < 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia WOS. Co istotne, profil bezpieczeństwa WOS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (do 4 lat) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w randomizowanym badaniu 111-206.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 77.
Częstość występowania TEAE ($\geq 5,0\%$ chorych ogółem³⁴) w badaniu 111-206

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ogółem TEAE	32 (100,0)	32	32 (100,0)	32	n/o	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (37,5)	32	11 (34,4)	32	1,15 (0,41; 3,18)	0,03 (-0,20; 0,27)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	7 (21,9)		9 (28,1)		0,72 (0,23; 2,23)	-0,06 (-0,27; 0,15)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha	5 (15,6)		6 (18,8)		0,80 (0,22; 2,95)	-0,03 (-0,22; 0,15)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	5 (15,6)		4 (12,5)		1,30 (0,31; 5,35)	0,03 (-0,14; 0,20)	n/d	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	2 (6,3)		5 (15,6)		0,36 (0,06; 2,01)	-0,09 (-0,24; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie spojówek	6 (18,8)		6 (18,8)		1,00 (0,28; 3,51)	0,00 (-0,19; 0,19)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha środkowego	4 (12,5)		6 (18,8)		0,62 (0,16; 2,44)	-0,06 (-0,24; 0,11)	n/d	NIE
		Choroba dłoni, stóp i jamy ustnej (ang. <i>hand-foot-and-mouth disease</i>)	3 (9,4)		2 (6,3)		1,55 (0,24; 9,97)	0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE

³⁴ Zgodnie z zasadami ekstrakcji, w czasie ekstrakcji danych dotyczących TEAE za punkt odcięcia we wszystkich badaniach przyjęto częstość wynoszącą $\geq 5,0\%$ w grupie wszystkich chorych stosujących WOS. W związku z tym, w tabeli prezentowane są zdarzenia, dla których częstość zdarzeń w populacji wszystkich chorych (N=43) wyniosła $\geq 5,0\%$, pozostałe dane dostępne są w dokumencie *Savarirayan 2024_supp* (Table S1.)

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Grypa	3 (9,4)		3 (9,4)		1,00 (0,19; 5,37)	0,00 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (3,1)		2 (6,3)		0,48 (0,04; 5,62)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	3 (9,4)		1 (3,1)		3,21 (0,32; 32,60)	0,06 (-0,06; 0,18)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (6,3)		0 (0,0)		7,63 (0,47; 124,75)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ból ucha	2 (6,3)	32	4 (12,5)	32	0,47 (0,08; 2,75)	-0,06 (-0,20; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Kaszel	3 (9,4)	32	7 (21,9)	32	0,37 (0,09; 1,58)	-0,13 (-0,30; 0,05)	n/d	NIE
		Katar	6 (18,8)		6 (18,8)		1,00 (0,28; 3,51)	0,00 (-0,19; 0,19)	n/d	NIE
		Niedrożność nosa (ang. <i>nasal congestion</i>)	5 (15,6)		6 (18,8)		0,80 (0,22; 2,95)	-0,03 (-0,22; 0,15)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	2 (6,3)		3 (9,4)		0,64 (0,10; 4,14)	-0,03 (-0,16; 0,10)	n/d	NIE
		Nieżyt nosa (ang. <i>rhinitis</i>)	3 (9,4)		0 (0,0)		7,89 (0,79; 78,69)	0,09 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
		Krwotok z nosa	2 (6,3)		0 (0,0)		7,63 (0,47; 124,75)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
		Zespół bezdechu sennego	2 (6,3)		0 (0,0)		7,63 (0,47; 124,75)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Wymioty	5 (15,6)	32	17 (53,1)	32	0,16 (0,05; 0,53)	-0,38 (-0,59; -0,16)	NNT=3 (2; 7)	TAK

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Biegunka	7 (21,9)		7 (21,9)		1,00 (0,31; 3,27)	0,00 (-0,20; 0,20)	n/d	NIE
		Zaparcie	2 (6,3)		2 (6,3)		1,00 (0,13; 7,57)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Wysypka	4 (12,5)	32	4 (12,5)	32	1,00 (0,23; 4,40)	0,00 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
		Pieluszkowe zapalenie skóry	2 (6,3)		1 (3,1)		2,07 (0,18; 24,01)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Ból kończyny	3 (9,4)	32	1 (3,1)	32	3,21 (0,32; 32,60)	0,06 (-0,06; 0,18)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	26 (81,3)	32	13 (40,6)	32	6,33 (2,04; 19,68)	0,41 (0,19; 0,62)	NNH=2 (1; 5)	TAK
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	25 (78,1)		13 (40,6)		5,22 (1,75; 15,61)	0,38 (0,15; 0,60)	NNH=2 (1; 6)	TAK
		Gorączka	14 (43,8)		19 (59,4)		0,53 (0,20; 1,44)	-0,16 (-0,40; 0,09)	n/d	NIE
		Ząbkowanie	8 (25,0)		10 (31,3)		0,73 (0,25; 2,19)	-0,06 (-0,28; 0,16)	n/d	NIE
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	7 (21,9)		2 (6,3)		4,20 (0,80; 22,06)	0,16 (-0,01; 0,32)	n/d	NIE
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	4 (12,5)		6 (18,8)		0,62 (0,16; 2,44)	-0,06 (-0,24; 0,11)	n/d	NIE
		Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	4 (12,5)		1 (3,1)		4,43 (0,47; 42,02)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
		Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	3 (9,4)		2 (6,3)		1,55 (0,24; 9,97)	0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE
		Guz w miejscu wstrzyknięcia	3 (9,4)		2 (6,3)		1,55 (0,24; 9,97)	0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	5 (15,6)		0 (0,0)		8,46 (1,38; 51,78)	0,16 (0,02; 0,29)	NNH=6 (3; 50)	TAK
		Dyskomfort	1 (3,1)		3 (9,4)		0,31 (0,03; 3,17)	-0,06 (-0,18; 0,06)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Upadek	3 (9,4)	32	3 (9,4)	32	1,00 (0,19; 5,37)	0,00 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE
		Ukąszenie stawonogów	6 (18,8)		2 (6,3)		3,46 (0,64; 18,65)	0,13 (-0,03; 0,28)	n/d	NIE

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub nasiliły się po rozpoczęciu stosowania badanego leku i do 30 dni po odstawieniu badanego leku. Zdarzenia niepożądane zostały określone przy użyciu MedDRA w wersji 24.1 i zostały ocenione pod względem stopnia nasilenia przy użyciu NCI, wersja 4.03.

Tabela 78.

Częstość występowania TEAE według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję* w badaniu 111-206

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
Zdarzenia niepożądane						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ogółem TEAE	6 564 (207,5)	32	2 357 (73,6)	32
		Prowadzące do wstrzymania dawkowania	33 (1,0)		40 (1,2)	
		Prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku	0 (0,0)		0 (0,0)	
		Prowadzące do przerwania badania	1 (0,0)		0 (0,0)	
		Prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku lub przerwania badania	1 (0,0)		0 (0,0)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Zakażenie górnych dróg oddechowych	28 (0,9)	32	30 (0,9)	32
		Zapalenie nosogardzieli	12 (0,4)		15 (0,5)	
		Zapalenie ucha	6 (0,2)		13 (0,4)	
		Zakażenie wirusowe	19 (0,6)		8 (0,2)	
		Zapalenie żołądka i jelit	6 (0,2)		5 (0,2)	
		Zapalenie spojówek	7 (0,2)		8 (0,2)	
		Zapalenie ucha środkowego	7 (0,2)		14 (0,4)	
		Choroba dłoni, stóp i jamy ustnej (ang. <i>hand-foot-and-mouth disease</i>)	3 (0,1)		2 (0,1)	
		Grypa	3 (0,1)		3 (0,1)	
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,0)		2 (0,1)	
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	3 (0,1)		3 (0,1)	
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (0,1)		0 (0,0)	
		Zaburzenia ucha i błędnika				
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ból ucha	3 (0,1)	32	6 (0,2)	32
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
	52	Katar	10 (0,3)	32	11 (0,3)	32

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>		Kaszel	4 (0,1)		9 (0,3)	
		Niedrożność nosa (ang. <i>nasal congestion</i>)	9 (0,3)		8 (0,2)	
		Ból jamy ustnej i gardła	2 (0,1)		3 (0,1)	
		Nieżyt nosa (ang. <i>rhinitis</i>)	6 (0,2)		0 (0,0)	
		Krwotok z nosa (ang. <i>epistaxis</i>)	3 (0,1)		0 (0,0)	
		Zespół bezdechu sennego	2 (0,1)		0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Wymioty	8 (0,3)	32	47 (1,5)	32
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>		Biegunka	13 (0,4)		15 (0,5)	
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>		Zaparcie	4 (0,1)		4 (0,1)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Wysypka	7 (0,2)	32	4 (0,1)	32
		Pieluszkowe zapalenie skóry	2 (0,1)		1 (0,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Ból kończyny	4 (0,1)	32	5 (0,2)	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	2304 (72,8)	32	154 (4,8)	32
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3849 (121,7)		1738 (54,3)	
		Gorączka	35 (1,1)		37 (1,2)	
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	30 (0,9)		3 (0,1)	
		Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	16 (0,5)		39 (1,2)	
		Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	13 (0,4)		1 (0,0)	
		Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	3 (0,1)		2 (0,1)	
		Guz w miejscu wstrzyknięcia	14 (0,4)		2 (0,1)	
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	14 (0,4)		0 (0,0)	
		Ząbkowanie	21 (0,7)		19 (0,6)	
		Dyskomfort	1 (0,0)		8 (0,2)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
	52	Upadek	3 (0,1)	32	5 (0,2)	32

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS		PLC	
			m (EAER)**	N	m (EAER)**	N
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>		Ukąszenie stawonogów	6 (0,2)		2 (0,1)	

*chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

**EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS=31,63; PLC=32,03) w każdej grupie leczenia

Tabela 79.
Częstość występowania TEAE według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-208

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS					
			chorzy w wieku ≥ 2 r.ż.*			chorzy w wieku <2 r.ż.*		
			n (%)	m (EAER)**	N	n (%)	m (EAER)**	N
Zdarzenia niepożądane								
111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster	b/d (data odcięcia danych: 25 luty 2023 r.)	Ogółem	33 (97,1)	858 (7,6)	34	33 (100,0)	857 (9,9)	33
		Prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku	12 (35,3)	46 (0,4)		21 (63,6)	87 (1,0)	
		Prowadzące do odstawienia badanego leku	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (3,0)	1 (0,0)	
		Związane z badanym lekiem	8 (23,5)	115 (1,0)		9 (27,3)	31 (0,4)	
		TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia	2 (5,9)	2 (0,0)		6 (18,2)	8 (0,1)	
		Prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia o ≥ 2 stopniu nasilenia lub (z wyjątkiem siniaków) trwające > 24 godz.	5 (14,7)	111 (1,0)		9 (27,3)	30 (0,3)	
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia o ≥ 2 stopniu nasilenia	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
		Niedociśnienie	1 (2,9)	1 (0,0)		1 (3,0)	1 (0,0)	
		Zmiana częstości akcji serca	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
		Nadwrażliwość (wąskie zakresy SMQ)	13 (38,2)	23 (0,2)		15 (45,5)	25 (0,3)	
		Jałowa martwica kości lub martwica kości	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
		Złamanie dalszej nasady kości udowej	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Złamania	1 (2,9)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				

*w momencie rozpoczęcia leczenia WOS

**EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (PY: WOS, chorzy w wieku ≥2 r.ż. = 113,59; WOS, chorzy w wieku <2 r.ż. = 86,52)

10.5. Immunogenność

W badaniu 111-206 obecność przeciwciał przeciwlękowych (ADA) raportowano u 8 chorych w grupie wszystkich chorych przyjmujących WOS. U żadnego chorego z obecnością ADA nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono związku między obecnością przeciwciał przeciwlękowych a bezpieczeństwem, skutecznością lub farmakokinetyką badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80.

Częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych i neutralizujących w surowicy w badaniu 111-206

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	WOS	
			n (%)	N
Immunogenność				
<i>Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)</i>	52	Obecność przeciwciał przeciwlękowych	8 (18,6)	43*
		Obecność przeciwciał neutralizujących	0 (0,0)	43*

*w publikacji *Savarirayan 2024* podano obecność przeciwciał przeciwlękowych i neutralizujących w populacji wszystkich chorych przyjmujących WOS (nie podano danych dla populacji chorych randomizowanych do leczenia WOS)

11. Ocena bezpieczeństwa WOS w badaniu 111-202 oraz 111-205

Profil bezpieczeństwa WOS w badaniach 111-202 oraz 111-205 (publikacja *Savarirayan 2019*) oceniono względem następujących pierwszorzędowych punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE);
- immunogenność.

W publikacji *Savarirayan 2019* bezpieczeństwo WOS oceniano w czasie 24. mies. w badaniu 111-202 a następnie w ramach długoterminowego badania 111-205, stanowiącego przedłużenie badania 111-202. Mediana okresu obserwacji w badaniu 111-205 wyniosła 42. mies. (zakres: 0,3; 0,52). W publikacji *Savarirayan 2019* opublikowano dane dla daty odcięcia 11.07.2018 r. (badanie trwające). Dodatkowo niniejszą analizę uzupełniono o dane dla daty odcięcia 25.02.2023 r. przedstawione na podstawie posteru 111-205 (*Hoover-Fong 2024*)_poster.

W publikacji *Savarirayan 2019* bezpieczeństwo WOS oceniono dla 4 kohort chorych w zależności od pierwotnie przypisanej dawki leku:

- kohorta 1: 2,5 µg/kg mc. (w czasie pierwszych 6 miesięcy badania) oraz 7,5 µg/kg mc., a następnie 15,0 µg/kg mc. (w czasie 18 miesięcy po ukończeniu pierwszych 6 miesięcy);
- kohorta 2: 7,5 µg/kg mc. (w czasie pierwszych 6 miesięcy badania) oraz 15,0 µg/kg mc. (w czasie 18 miesięcy po ukończeniu pierwszych 6 miesięcy);
- kohorta 3: 15,0 µg/kg mc.;
- kohorta 4: 30,0 µg/kg mc.

Chorzy, którzy ukończyli pierwsze 24 miesiące badania 111-202 zostali włączeni do trwającego przedłużenia badania (111-205). Wszyscy chorzy kontynuowali przyjmowanie WOS w dawce, którą otrzymywali na koniec badania 111-202: 15,0 µg/kg mc. lub 30,0 µg/kg mc.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono bezpieczeństwo WOS dla kohorty 3 i 4, gdyż jedynie w tych grupach dawkowanie badanej interwencji w całym okresie obserwacji było zgodne z *ChPL VOXZOGO®*. W przypadku braku wyników dla poszczególnych punktów końcowych w podziale na chorych otrzymujących wosorytyd w dawce 15 µg/kg mc. oraz dawce 30 µg/kg mc. przedstawiano wyniki dla chorych ogółem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

11.1. Zgony

W czasie trwania badania (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81.
Częstość występowania zgonów w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS	
			n (%)	N
111-205 (<i>Hoover-Fong 2024</i>)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.	b/d (200,26 pacjentolat)	Zgony	0 (0,0)	30

11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 42. mies. leczenia w badaniu raportowano wystąpienie SAE u 4 chorych. Warto przy tym zaznaczyć, że w publikacji *Savarirayan 2019* oraz w posterze *111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster* przedstawiono SAE dla chorych ogółem, zatem obejmują również chorych w kohorcie 1 i 2, którzy przyjmowali WOS w dawce niezgodnej z zarejestrowaną.

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 25.03.2023 r.) raportowano wystąpienie SAE u 8 (26,7%) chorych. Warto zaznaczyć, że w badaniu nie raportowano SAE związanych z badanym lekiem lub prowadzących do przerwania leczenia. Ogółem, wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych było związane z przebiegiem achondroplazji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS**		
			n (%)	m (EAER)^	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
111-202, 111-20 (Savarirayan 2019)	42 mies.	Ogółem*	4 (11,4)	b/d	35
111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.	b/d (200,26 pacjentolat)	Ogółem	8 (26,7)	9 (0,04)	30

*zdarzenia obejmowały obturacyjny bezdech senny o 3. stopniu nasilenia, przerost migdałków o 1. stopniu nasilenia, torbiel tarczycy o 3. stopniu nasilenia, przetokę w rdzeniu o 3. stopniu nasilenia

**SAE przedstawiono dla chorych ogółem (N=35), z powodu braku danych dla chorych w podgrupach
^EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolatą (WOS: 200,26)

11.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W czasie trwania badania 111-202 i 111-205 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) raportowano wystąpienie ISR o ≥ 2 . stopniu nasilenia oraz złamania u 1 chorego. ISR były najczęstszymi TEAE w badaniu, jednak większość z nich miała 1. stopień nasilenia i charakter przejściowy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.

Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER)^	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.	b/d (200,26 pacjentolat)	ISR o ≥ 2 stopniu nasilenia	1 (3,3)	1 (0,0)	30
		Jałowa martwica kości lub martwica kości	0 (0,0)	0 (0,0)	
		Złamanie dalszej nasady kości udowej	0 (0,0)	0 (0,0)	
		Złamania	1 (3,3)	2 (0,01)	

^EAER obliczono, dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolatą (WOS: 200,26)

11.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

W czasie trwania badania (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.), wystąpienie co najmniej 1 TEAE raportowano u wszystkich badanych chorych.

Do najczęściej występujących TEAE w czasie 42 mies. należały reakcje oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia – raportowano je odpowiednio u 77,3% oraz 100% w kohorcie 3 oraz u 63,6% oraz 100% chorych w kohorcie 4. Warto jednak zaznaczyć, że wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały stopień nasilenia łagodny oraz przemijający charakter.

Dodatkowo warto zaznaczyć, że wszystkie raportowane zdarzenia dotyczące obniżenia ciśnienia krwi/zmiany tętna nie należały do SAE oraz miały charakter przemijający, były bezobjawowe i ustępowały bez interwencji medycznej. W czasie 42 mies., żadne ze zdarzeń nie prowadziło również do przerwania lub zakończenia leczenia WOS.

W czasie 42 mies. nie zgłaszano również zdarzeń związanych z nieproporcjonalnym wzrostem kości oraz klinicznie istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie raportowano także reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia oraz przypadków anafilaksji.

Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) wystąpienie TEAE związanego z badanym lekiem raportowano u 80,0% chorych, TEAE prowadzącego do przerwania leczenia u 1 chorego oraz TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia u 26,7% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 84.
Częstość występowania TEAE w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER) [^]	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)					
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42 mies.	Ogółem	35 (100,0)	b/d	35
111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.	b/d (200,26 pacjentolat)	Ogółem	30 (100,0)	1215 (6,07)	30
		Związane z badanym lekiem	24 (80,0)	81 (0,40)	
		Prowadzące do przerwania leczenia	1 (3,3)	1 (0,00)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WOS		
			n (%)	m (EAER) [^]	N
		TEAE o \geq 3 stopniu nasilenia	8 (26,7)	10 (0,05)	

*TEAE ogółem przedstawiono dla populacji wszystkich chorych (N=35), z powodu braku danych dla chorych w podgrupach

[^]EAER obliczono dzieląc całkowitą liczbę zdarzeń (m) przez pacjentolata (WOS: 200,26)

Tabela 85.

Częstość występowania TEAE (\geq 20% chorych w całej badanej populacji)* w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 WOS 15 μ g/kg mc.		Kohorta 4 WOS 30 μ g/kg mc.	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Zapalenie nosogardzieli	12 (54,5)	22	2 (22,2)	9
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (45,5)		2 (22,2)	
		Zapalenie ucha	7 (31,8)		2 (22,2)	
		Zakażenie wirusowe	7 (31,8)		1 (11,1)	
Zaburzenia układu nerwowego						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Ból głowy	8 (36,4)	22	3 (33,3)	9
Zaburzenia ucha i błędnika						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Ból ucha	6 (27,3)	22	2 (22,2)	9
		Zapalenie ucha środkowego	7 (31,8)		3 (33,3)	
Zaburzenia naczyniowe						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Obniżone ciśnienie krwi	7 (31,8)	22	2 (22,2)	9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Kaszel	10 (45,5)	22	4 (44,4)	9
		Ból jamy ustnej i gardła	7 (31,8)		1 (11,1)	
		Niedrożność nosa	7 (31,8)		2 (22,2)	
		Katar	3 (13,6)		1 (11,1)	
Zaburzenia żołądka i jelit						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Wymioty	6 (27,3)	22	3 (33,3)	9
		Ból górnej części brzucha	4 (18,2)		1 (11,1)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Ból w kończynach	5 (22,7)	22	4 (44,4)	9

Badanie	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Kohorta 3 WOS 15 µg/kg mc.		Kohorta 4 WOS 30 µg/kg mc.	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	17 (77,3)	22	9 (100,0)	9
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	14 (63,6)		9 (100,0)	
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	8 (36,4)		2 (22,2)	
		Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	3 (13,6)		4 (44,4)	
		Gorączka	13 (59,1)		3 (33,3)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Upadek	4 (18,2)	22	2 (22,2)	9
		Ukąszenie stawonogów	5 (22,7)		1 (11,1)	

*dotyczy wszystkich 4 badanych kohort chorych (również kohorty 1 i 2, w których przyjmowano WOS w dawce niezgodnej z zarejestrowaną). Chorzy, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło więcej niż raz, byli liczeni tylko raz

11.5. Immunogenność

W 42. mies. badania obecność przeciwciał przeciwelekowych raportowano u 14 (40,0%) chorych leczonych WOS. Wśród tych 14 chorych, u 7 chorych całkowite miano przeciwciał miało charakter przejściowy oraz stężenia przeciwciał uległy redukcji do niewykrywalnych poziomów. Z kolei u pozostałych 7 chorych stężenia przeciwciał utrzymywały się na niezmiennym poziomie pod koniec 6. mies. badania. U 2 (5,7%) chorych wykryto obecność przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono związku między obecnością przeciwciał przeciwelekowych a częstością występowania lub stopniem nasilenia reakcji nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 86.

Częstość występowania przeciwciał przeciwelekowych i neutralizujących w surowicy w badaniu 111-202 oraz 111-205

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	WOS*	
			n (%)	N
Immunogenność				
111-202, 111-205 (Savarirayan 2019)	42	Obecność przeciwciał przeciwelekowych	14 (40,0)	35

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	WOS*	
			n (%)	N
		Obecność przeciwciał neutralizujących	2 (5,7)	35

*Obecność przeciwciał przeciwlękowych i przeciwciał neutralizujących przedstawiono dla populacji wszystkich chorych (N=35), z powodu braku danych dla chorych w podgrupach

12. Ocena bezpieczeństwa WOS – badanie RWE

Profil bezpieczeństwa WOS w badaniu RWE (*Cormier-Daire 2023*) został oceniony na podstawie takich punktów końcowych jak:

- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- kategorie zdarzeń niepożądanych.

Średni czas ekspozycji na wosorytyd u chorych wynosił 277,5 dnia (zakres: 32; 443).

Profil bezpieczeństwa oceniano w pełnej populacji 57 chorych włączonych do badania. W badaniu *Cormier-Daire 2023* raportowano liczbę zdarzeń.

W badaniu *Allegri 2024* profil bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w sposób opisowy (ocenie poddano zdarzenia niepożądane oraz wpływ leczenia WOS na układ sercowo-naczyniowy).

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

12.1. Zdarzenia niepożądane

W czasie leczenia wosorytydem w badaniu *Cormier-Daire 2023* raportowano wystąpienie 21 zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zdarzenia miały łagodne nasilenie, z których większość obejmowało reakcje w miejscu podania oraz wymioty.

Nie raportowano żadnego ciężkiego zdarzenia związanego z leczeniem.

W badaniu *Allegri 2024* raportowane zdarzenia niepożądane ograniczały się do przemijających reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia te nie prowadziły do przerwania leczenia. W badaniu nie stwierdzono również żadnych nieprawidłowości związanych z układem sercowo-naczyniowym.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 87.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *Cormier-Daire 2023*

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	WOS 15 µg/kg	
			Liczba zdarzeń	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Cormier-Daire 2023_poster</i>	12	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	0	57
Zdarzenia niepożądane				
<i>Cormier-Daire 2023_poster</i>	12	Zdarzenia niepożądane ogółem	21	57
		Zdarzenia niepożądane z kategorii reakcji w miejscu podania	14	57
		Zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń żołądka i jelit	3	57
		Zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń układu nerwowego	2	57
		Zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej	2	57

13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego VOXZOGO® przeprowadzono na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2021 i EMA EPAR 2023*. W 2021 roku zarejestrowane wskazanie obejmowało chorych w wieku 2 lat i starszych (wówczas dane dla chorych poniżej 5. roku życia były ograniczone) [EMA EPAR 2021]. Natomiast w 2023 roku, wskazanie to zostało rozszerzone o dzieci poniżej 2. roku życia, co miało związek z opublikowaniem danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo wosorytydu w tej grupie chorych. Ograniczenie dotyczy wyłącznie chorych poniżej 4. miesiąca życia [EMA EPAR 2023].

Wosorytyd działa bezpośrednio na patodynamikę nieprawidłowości genetycznej leżącej u podstaw achondroplazji i dlatego jego zastosowanie jest silnie uzasadnione u chorych z tą jednostką chorobową.

Na podstawie danych w populacji w wieku 5 lat i starszych przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2021* w najlepszym przypadku możliwe jest przywrócenie ok. 75% normalnego wzrostu w odpowiednim wieku, co mogłoby doprowadzić do istotnej poprawy ostatecznego wzrostu i potencjalnie poprawić proporcje ciała u chorych z achondroplazją. Dodatkowo wosorytyd wykazał istotny statystycznie i klinicznie oraz trwały efekt wspomagający wzrost u dzieci z achondroplazją w wieku 5-18 lat, który wydaje się utrzymywać długoterminowo, jednak bez przyspieszenia dojrzewania kości. Komitet CHMP zaznaczył, że konieczne będzie uzyskanie dalszych długoterminowych danych w celu potwierdzenia korzyści, w szczególności w grupie najmłodszych chorych.

Wpływ leczenia WOS na jakość życia i parametry funkcjonalne nie został udowodniony w momencie tworzenia dokumentów przez *EMA*. Wyników takich należy spodziewać się w trwającym badaniu 111-208. Dodatkowych danych na temat wpływu wosorytydu na zmianę proporcji górnego do dolnego segmentu ciała może dostarczyć trwające badanie 111-209.

Warto zaznaczyć, że w celu dokładnej oceny wpływu WOS na jakość życia chorych na ACH konieczne są dalsze długoterminowe wyniki badań. Niemniej jednak, w badaniach klinicznych wykazano korelację między poprawą wzrostu chorych na ACH a poprawą HRQoL [Irving 2021_poster]. W związku ze skutecznością WOS w zakresie poprawy wzrostu chorych należy zatem wnioskować o pozytywnym wpływie badanej interwencji na jakość życia chorych.

Co więcej, warto zaznaczyć, że wosorytyd, w związku z jego swoistym mechanizmem działania, może wpływać na pozytywne zmiany wzrostu kości twarzy i czaszki. Wpływ ten jest obecnie niepewny, niemniej zakres działania WOS jest obecnie badany w badaniach 111-208, 111-209, 111-603.

Profil bezpieczeństwa wosorytydu wydaje się korzystny i dotąd nie zidentyfikowano poważnych zagrożeń związanych ze stosowaniem tego leku. Najnowsze dane również potwierdzają ustalony dotychczas profil bezpieczeństwa. U chorych w wieku poniżej 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia, które miały jednak łagodne nasilenie i przemijający charakter. Reakcje te mogą potencjalnie być związane ze zwiększoną dawką leku i czynnikami uzależnionymi od wieku.

Podsumowując, korzyści wynikające z leczenia wosorytydem u chorych w młodym wieku przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Zgodnie z opinią EMA, ze względu na brak danych dotyczących chorych w wieku poniżej 4 miesięcy i niepewnej ekspozycji na leczenie przy proponowanym dawkowaniu u tych chorych, wskazanie rejestracyjne nie obejmuje tej grupy chorych. Zgodnie z obecnie zarejestrowanym wskazaniem terapia WOS obejmuje leczenie achondroplazji u chorych w wieku 4 miesięcy i starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte. W dokumencie EMA podkreślono, że rozpoznanie achondroplazji należy potwierdzić odpowiednim badaniem genetycznym.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego VOXZOGO® został oceniony jako pozytywny.

13.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL VOXZOGO®;
- FDA 2023;
- URPLW MiPB 2023;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

13.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

13.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

Chorzy z istotną chorobą kardiologiczną lub naczyniową oraz chorzy przyjmujący przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych przed wprowadzeniem do obrotu. Aby zmniejszyć ryzyko potencjalnego spadku ciśnienia tętniczego krwi i powiązanych objawów (zawroty głowy, zmęczenie i (lub) nudności), chorzy w momencie wstrzyknięcia leku powinni być dobrze nawodnieni.

Sód

Produkt leczniczy VOXZOGO® zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę objętości, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wosorytydu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania wosorytydu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie wosorytydu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Wosorytydu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano zaburzeń płodności u mężczyzn lub kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wosorytyd wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy rowerem i obsługiwanie maszyn. Wosorytyd może powodować przejściowe spadki ciśnienia krwi, zwykle o łagodnym przebiegu, ale jako działania niepożądane związane z produktem leczniczym VOXZOGO® zgłaszano omdlenie, stan przedomdleniowy i zawroty głowy, jak również inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zmniejszonego ciśnienia tętniczego krwi. Należy rozważyć odpowiedź chorego na leczenie i w razie potrzeby zalecić, aby nie prowadzić pojazdów, nie jeździć rowerem, ani nie obsługiwać maszyn przez co najmniej 60 minut po wstrzyknięciu.

13.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej występujące działania niepożądane na wosorytyd to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (85%), wymioty (27%) i obniżone ciśnienie tętnicze krwi (13%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$) i częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane związane ze stosowaniem wosorytydu.

Tabela 88.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych wosorytydem

	Wosorytyd	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie, stan przedomdleniowy, zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze*	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia**	Bardzo często
	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej	Bardzo często

*niedociśnienie tętnicze obejmuje zarówno bezobjawowe, jak i objawowe reakcje niepożądane
**reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują preferowane pojęcia; rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

13.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie tętnicze

W badaniu 111-301 achondroplazji chorych w wieku ≥ 5 lat, 13% chorych leczonych wosorytydem w porównaniu do 5% chorych przyjmujących placebo zgłaszało zdarzenia obniżonego ciśnienia tętniczego krwi, które były przemijające i ustępowały bez interwencji. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia od wstrzyknięcia wynosiła 31 (od 18 do 120) minut i ustępowało po 31 (od 5 do 90) minutach. Zgłoszone zdarzenia niepożądane zidentyfikowano głównie w okresach częstego monitorowania objawów czynności życiowych podczas wizyt klinicznych po podaniu dawki w 52. tygodniowym okresie leczenia. 2% chorych miało objawowy epizod zawrotów głowy i wymiotów.

W badaniu 111-206 zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi wystąpiły u 2 chorych (5%) w wieku < 5 lat leczonych wosorytydem w porównaniu do 2 chorych (6%) przyjmujących placebo. U chorych w wieku od > 2 lat do < 5 lat zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi zgłoszono u 1 chorego (5%) leczonego wosorytydem w porównaniu do 1 chorego (6%) przyjmującego placebo. U chorych w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat leczonych wosorytydem nie odnotowano żadnego zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi w porównaniu do 1 chorego (13%) przyjmującego placebo. U chorych w wieku < 6 miesięcy zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi wystąpiły u 1 chorego (8%) leczonego wosorytydem w porównaniu do braku tych zdarzeń u chorych przyjmujących placebo. Wszystkie zdarzenia były przemijające, ustępowały w przypadku braku stosowania interwencji oraz nie ograniczały leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W 111-301 achondroplazji chorych w wieku ≥ 5 lat, reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 85% chorych leczonych wosorytydem w porównaniu do 82% chorych przyjmujących placebo. Mediana zgłoszeń chorych otrzymujących ten produkt leczniczy, którzy doświadczyli reakcji w miejscu wstrzyknięcia, wynosiła 76 zdarzeń w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, u których wyniosła 7,5 zdarzenia w okresie 52 tygodni. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia (występującymi u co najmniej 10% chorych leczonych wosorytydem) były reakcja w miejscu wstrzyknięcia (73%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (68%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (38%) oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (13%). Stopień ciężkości wszystkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniósł 1 (łagodne), z wyjątkiem 5 zdarzeń u dwóch chorych, u których wyniósł 2 (umiarkowane). Zgłoszone reakcje 2. stopnia nasilenia obejmowały: dwóch chorych, którzy zgłosili dwa zdarzenia pokrzywki w miejscu wstrzyknięcia i jedno zdarzenie pęcherzyków w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu 111-206 chorych w wieku < 5 lat reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 86% chorych leczonych wosorytydem w porównaniu do 53% chorych przyjmujących placebo. U chorych otrzymujących wosorytyd, którzy doświadczyli reakcji w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono medianę 224 zdarzeń w porównaniu do mediany 114 zdarzeń u chorych otrzymujących placebo w okresie 52 tygodni, z których wszystkie były o 1. stopniu nasilenia (łagodne) ciężkości. U chorych w wieku od > 2 lat do < 5 lat reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 84% chorych leczonych wosorytydem w porównaniu do 44% chorych otrzymujących placebo. U chorych w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat zdarzenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 83% chorych leczonych wosorytydem w porównaniu do 50% chorych przyjmujących placebo. U chorych w wieku < 6 miesięcy reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 92% chorych leczonych wosorytydem w porównaniu do 75% chorych przyjmujących placebo. We wszystkich grupach wiekowych reakcje w miejscu wstrzyknięcia były przemijające i nie ograniczały leczenia.

Immunogenność

Spośród 131 chorych w wieku co najmniej 5 lat z achondroplazją, którzy byli leczeni wosorytydem w dawce 15 µg/kg/dobę i mogli być ocenieni pod kątem obecności przeciwciał przeciwleukowych (ADA, ang. *anti-drug antibodies*) przez okres do 240 tygodni, ADA wykryto u 35% chorych. Najwcześniejszym momentem wystąpienia ADA był dzień 85. Wszyscy chorzy dodatni pod względem ADA mieli wynik ujemny pod względem przeciwciał neutralizujących wosorytyd. Nie ma korelacji między liczbą, czasem trwania lub ciężkością działań niepożądanych nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz wynikiem dodatnim ADA lub średnim mianem ADA. Nie było związku między wynikiem dodatnim ADA lub średnim mianem ADA i zmianą w stosunku do wartości bazowej rocznej szybkości wzrostu lub wskaźnika Z wzrostu w miesiącu 12. Nie było wpływu wykrytych w surowicy ADA na pomiar farmakokinetyki wosorytydu w osoczu.

W przypadku chorych poniżej 5 lat 19% (8/43) chorych leczonych wosorytydem było dodatnich pod względem ADA i wszyscy chorzy leczeni placebo byli ujemni pod względem ADA. Najwcześniejszym momentem wystąpienia ADA był tydzień 26. Wszyscy chorzy dodatni pod względem ADA mieli we wszystkich punktach czasowych ujemne wyniki przeciwciał neutralizujących. Wystąpienie ADA nie miało wpływu na bezpieczeństwo stosowania, skuteczność ani farmakokinetykę wosorytydu.

13.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA wydanego w 2023 roku wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem wosorytydu są zgodne z opisanymi szczegółowo w ChPL i obejmują ryzyko niskiego ciśnienia tętniczego krwi.

W dokumencie FDA 2023 wskazano, że do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych (>10%) należą rumień, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, wymioty, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi i zapalenie żołądka i jelit.

13.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMiPB

W komunikacie wydanym przez URPLWMiPB w 2023 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu VOXZOGO® poinformowano, że od lipca 2023 r. opakowania zbiorcze produktu leczniczego VOXZOGO® będą zawierać różne igły do rozpuszczalnika oraz strzykawki do podawania ze względu na łańcuch dostaw. Ważne jest, aby osoby należące do fachowego personelu medycznego poinformowały opiekunów i chorych o tej zmianie, aby zapewnić prawidłowe podawanie dawki produktu leczniczego VOXZOGO®.

13.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz bazie VigiAccess uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wosorytydu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego (46 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (31 zdarzeń), zaburzeń żołądka i jelit (27 zdarzeń), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (20 zdarzeń) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (20 zdarzeń).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (272 zdarzenia), zaburzeń układu nerwowego (73 zdarzenia), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (67 zdarzeń), zaburzeń żołądka i jelit (62 zdarzeń) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (50 zdarzeń).

Tabela 89.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych wosorytydem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 27.10.2024 r.)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20
Zaburzenia układu nerwowego	46
Zaburzenia żołądka i jelit	27
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	31
Baza WHO (data zbierania danych: 27.10.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	50
Zaburzenia układu nerwowego	73
Zaburzenia żołądka i jelit	62
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	67
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	272

14. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- badania 111-202, 111-206 oraz 111-208 cechowały się bardzo małą liczebnością populacji. Należy jednak zaznaczyć, że achondroplazja jest chorobą rzadką. Nie należało zatem oczekiwać, że liczebność grup będzie wysoka i zdecydowano o włączeniu badań, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych. Ograniczenie to jest szczególnie widoczne w przypadku najmłodszych dzieci w wieku < 6 mies. U chorych w tym wieku redukcja wartości AGV spowodowana jest wysoce zmienną i gwałtownie malejącą szybkością wzrostu, a już niewielka różnica w wieku może mieć duży wpływ na pomiary wzrostu.
- aby w pełni ocenić skuteczność wosorytydu konieczna jest długa obserwacja chorych, aż do momentu osiągnięcia przez nich wzrostu osoby dorosłej, co umożliwi ocenę jakości życia oraz funkcjonowania w życiu codziennym. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla bardzo długiego okresu obserwacji (do 8,5 roku), jednak wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji dostępne są dla relatywnie niewielkiej liczby chorych. Badania przedłużone nie zostały zakończone, będą kontynuowane do osiągnięcia przez chorych wzrostu osoby dorosłej. Wyniki zakończonych badań przedłużonych dostarczą dodatkowych danych dotyczących wpływu WOS na jakość życia i powikłania związane z ACH;
- do badania 111-206 włączano chorych w wieku od 3 miesięcy, natomiast populacja docelowa zgodna z *ChPL VOXZOGO®* obejmuje chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy;
- w ramach analizy profilu bezpieczeństwa z badania przedłużonego 111-205 w przypadku braku wyników dla poszczególnych punktów końcowych w podziale na chorych otrzymujących wosorytyd w dawce 15 µg/kg mc. oraz dawce 30 µg/kg mc. przedstawiano wyniki dla chorych ogółem (dotyczy wyników bezpieczeństwa i następujących punktów końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane, TEAE ogółem, obecność przeciwciał przeciwleukowych i neutralizujących);
- zidentyfikowano dwa badania obserwacyjne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, które zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. W związku z brakiem szczegółowego opisu metodyki badań oraz

niewielką liczbą danych pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego badanej interwencji, ich wyniki należy traktować z ostrożnością.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wosorytydu w porównaniu z placebo w leczeniu achondroplazji. Dodatkowo przedstawiono zestawienie wyników dla wosorytydu z wynikami dla naturalnego przebiegu achondroplazji oraz dane z badań jednoramiennych.

Ocena skuteczności

WOS vs PLC (badanie 111-301) oraz dane długoterminowe (badanie 111-302)

W badaniu trwającym 52. tygodnie odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WOS w porównaniu z PLC dla rocznej szybkości wzrostu (AGV). Zgodnie z informacją przedstawioną przez EMA, uzyskana różnica oznacza istotną korzyść kliniczną, ponieważ przywraca ok. 75% szacowanego deficytu AGV. Poprawa AGV utrzymywała się w 104. tyg. trwania badania. Wynik poprawił się także u dzieci, które przeszły z grupy PLC do grupy WOS w otwartym badaniu przedłużonym. Ponadto w 52. tyg. odnotowano istotną statystycznie różnicę między WOS a PLC dla zmiany wartości Z-score wzrostu do wieku w porównaniu z wartością początkową. [REDACTED]

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą WOS a grupą PLC w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. Należy jednak podkreślić, że nie zaobserwowano pogorszenia wartości w przedłużeniu badania, a przyjmuje się, że brak pogorszenia ma znaczenie kliniczne, gdyż oznacza, że wzrost następuje proporcjonalnie zarówno w kręgosłupie, jak i w kończynach dolnych [EMA EPAR 2021]. Wyniki analizy w podgrupach chorych dla AGV, Z-score wzrostu do wieku oraz proporcji górnego segmentu ciała do dolnego były w większości spójne z wynikami w populacji chorych ogółem.

Po 52-tyg. nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między WOS a PLC dla zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej za pomocą narzędzi PedsQL, QoLISSY i WeeFIM względem wartości początkowych. Również dane długoterminowe (po 3 latach leczenia) wskazują na skuteczność WOS w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem dla domeny fizycznej kwestionariusza QoLISSY, zwłaszcza wśród dzieci z większą zmianą Z-score wzrostu do wieku [111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster]. Średnia (SD) zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY po 3 latach (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) względem wartości początkowych w całkowitej punktacji kwestionariusza wyniosła 3,3 (15,5) pkt dla wyników raportowanych przez opiekunów oraz 5,4 (17,7) pkt dla wyników

raportowanych samodzielnie przez chorych. Skuteczność wosorytydu w zakresie poprawy wyniku ogółem w kwestionariuszu QoLISSY była widoczna w podgrupie chorych ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku oraz ze zmianą $< -0,2$ w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. Otrzymane wyniki wskazują, że leczenie wosorytydem skutkowało stałą poprawą jakości życia wg QoLISSY w sferze fizycznej i ogólnie w sferze społecznej. Warto zaznaczyć, że w badaniach klinicznych wykazano korelację między poprawą wzrostu chorych na ACH a poprawą HRQoL [Irving 2021_poster]. W związku ze skutecznością WOS w zakresie poprawy wzrostu chorych należy zatem wnioskować o pozytywnym wpływie badanej interwencji na jakość życia chorych.

Odnotowano korzystny wpływ WOS na wzrost stężenia markera typu X kolagenu u chorych leczonych WOS przez 52 tyg. – stężenie pozostawało bez zmian u chorych stosujących PLC. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu wosorytydu na dojrzewanie kości, co w połączeniu z poprawą w zakresie proporcji segmentów ciała sugeruje, że dłuższy okres leczenia WOS, rozpoczętego jak najwcześniej, może skutkować trwałą poprawą dojrzewania szkieletowego oraz kliniczną i funkcjonalną korzyścią dla chorych.

WOS vs PLC (badanie 111-206) oraz dane długoterminowe (badanie 111-208)

W populacji chorych ogółem średnia różnica dla zmiany wartości Z-score wzrostu do wieku między grupami w 52. tyg. wyniosła 0,25. Wśród chorych wieku powyżej 6 miesięcy wyniki świadczyły o większej korzyści z zastosowania WOS w porównaniu z PLC. W grupie najmłodszych chorych odnotowano niższą redukcję Z-score wzrostu do wieku w grupie WOS niż w ramieniu kontrolnym. Jednak ze względu na bardzo małą liczebność próby i duże zróżnicowanie w wyjściowej charakterystyce między chorymi, wyniki należy interpretować ostrożnie. Ponadto dokładny pomiar długości ciała niemowląt, które nie są jeszcze w stanie stać, jest utrudniony. Trudności te potęguje obecność powikłań związanych z achondroplazją, w tym schorzeń kręgosłupa, wpływających na ograniczenie zdolności pracowników służby zdrowia do wykonywania dokładnych i powtarzalnych pomiarów, co prowadzi do obserwowanej niejednorodności wyników. Należy jednak zauważyć, że niejednorodność danych znacznie się zmniejszyła się w miarę dojrzewania chorych, którzy byli następnie obserwowani w długoterminowym badaniu 111-208. Wyniki z badania przedłużonego także dla dłuższych okresów obserwacji wskazują na trwały efekt leczenia WOS. Szczególnie korzystne wyniki raportowano u chorych w wieku ≥ 60 mies. oraz ≥ 24 do < 60 mies. Warto zauważyć, że w grupie chorych w wieku ≥ 6 do < 24 mies. oraz 0 do < 6 mies. następowała głównie redukcja wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych, co jest

zgodne z wynikami dla badania głównego i ma związek z większą redukcją szybkości wzrostu u najmłodszych dzieci.

Średnie różnice między WOS i PLC we wszystkich kohortach były spójne z wynikami w populacji ogółem i większą poprawę AGV obserwowano w grupie WOS. Spójne wyniki wskazujące na przewagę WOS uzyskano w ramach badania przedłużonego. Odnotowano większą redukcję wartości AGV u dzieci w wieku < 6 mies., co spowodowane jest wysoce zmienną i gwałtownie malejącą szybkością wzrostu u chorych w tym wieku. W najmłodszej grupie niewielka różnica w wieku może mieć duży wpływ na pomiary wzrostu. Wyniki dla najmłodszych chorych należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność próby i duże zróżnicowanie w wyjściowej charakterystyce chorych.

W 52. tyg. raportowano większą poprawę wzrostu w grupie WOS w porównaniu z PLC zarówno w populacji ogółem, jak i we wszystkich kohortach. Poprawa była zgodna z pozytywnym wpływem leczenia na wskaźnik Z-score wzrostu do wieku. Średnia różnica między grupami WOS i PLC była spójna we wszystkich kohortach. W przedłużonym badaniu również wykazano skuteczność WOS dla zmiany wzrostu u chorych we wszystkich grupach wiekowych, a wielkość zmiany była na ogół zbliżona do obserwowanej w badaniu głównym. W 52. tyg. W grupie WOS wykazano poprawę proporcji górnego do dolnego segmentu ciała zarówno w porównaniu z PLC w całej populacji chorych, jak i w przedłużeniu badania. Nie odnotowano dowodów na nieproporcjonalny wzrost szkieletu, przyspieszenie wieku kostnego czy nieprawidłową morfologię kości zgodnie z oceną za pomocą absorpcjometrii o podwójnej energii. Średnie stężenie cGMP w osoczu wzrosło i wartość maksymalną osiągnęło 1 godzinę po podaniu WOS, natomiast średnie stężenie cGMP w osoczu w grupie PLC pozostało niezmiennione. Zmiana stężenia cGMP w osoczu była zależna od dawki. We wszystkich trzech kohortach średnie stężenie CXM w surowicy w grupie WOS było większe niż w grupie PLC. Wskaźniki związane ze snem nie pogorszyły się podczas stosowania WOS w 52. tyg. w porównaniu z PLC we wszystkich badanych kohortach. Większość wskaźników związanych ze snem wskazywała na niewielką poprawę liczbową w grupie WOS, natomiast wyniki w grupie PLC były zróżnicowane. Najszybszy wzrost ocenianych wyników MRI w 52. tyg. odnotowano u najmłodszych chorych w kohorcie 3 i był najbardziej wyraźny u chorych leczonych WOS. W kohorcie 3 w grupie WOS w porównaniu z PLC nastąpił większy wzrost objętości twarzoczaszki, wzrost objętości zatok oraz wzrost powierzchni otworu wielkiego. U starszych dzieci w kohortach 1 i 2 wzrost ocenianych parametrów w stosunku do wartości początkowych był wolniejszy, a wielkość zmian w 52. tyg. była mniejsza, bez widocznych

różnic między grupą otrzymującą WOS a PLC. Nie odnotowano istotnych klinicznie różnic w jakości życia związanej ze zdrowiem między grupami WOS i PLC we wszystkich ocenianych kwestionariuszach. Warto zaznaczyć, że brak istotnych klinicznie różnic między grupami może być spowodowany niewielką liczebnością grup, heterogenicznością w etapie rozwoju i wieku chorych oraz stosunkowo krótkim okresem obserwacji. Ponadto, chociaż badanie miało odpowiednią moc, aby wykazać istotność statystyczną dla pierwszorzędných punktów końcowych w całej badanej populacji, nie miało mocy, aby wykazać istotność statystyczną w poszczególnych kohortach. Uzyskane wyniki należy więc interpretować z ostrożnością.

Dane jednoramienne WOS (badanie 111-202/111-205)

W 6. mies. leczenia wzrost AGV odnotowano zarówno u chorych przyjmujących WOS w dawce 15 µg, jak i w dawce 30 µg. [REDACTED]

[REDACTED] Warto zaznaczyć, że do badania 111- 202 włączani byli chorzy w wieku > 5 r.ż. [REDACTED]

[REDACTED] Redukcja wartości AGV obserwowana w badaniu dla dłuższych okresów obserwacji jest zatem zgodna z malejącą wartością AGV w populacji zdrowych dzieci w tym wieku. W 6. mies. [REDACTED] poprawę wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w stosunku do wartości początkowych raportowano niezależnie od przyjmowanej dawki WOS. Zarówno w badaniu głównym, jak i w przedłużeniu badania raportowano proporcjonalny wzrost między górnym segmentem ciała a dolnym w populacji ogółem oraz w podgrupach. Ponadto obserwowano wzrost stężenia CXM i cGMP w czasie 24 mies. dla obu dawek. Nie odnotowano nieprawidłowego przyspieszenia dojrzewania szkieletowego.

Badania RWE

Średni roczny wskaźnik wzrostu u chorych ogółem wynosił 6,0 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji, przy czym u dziewczynek 6,3, a u chłopców 5,7. Przyjmuje się, że AGV u osób zdrowych w wieku 4-7 lat wynosi 6-8 cm/rok, co wskazuje, że chorzy leczeni WOS osiągnęli AGV zbliżone do dzieci zdrowych [Rogozińska 2022].

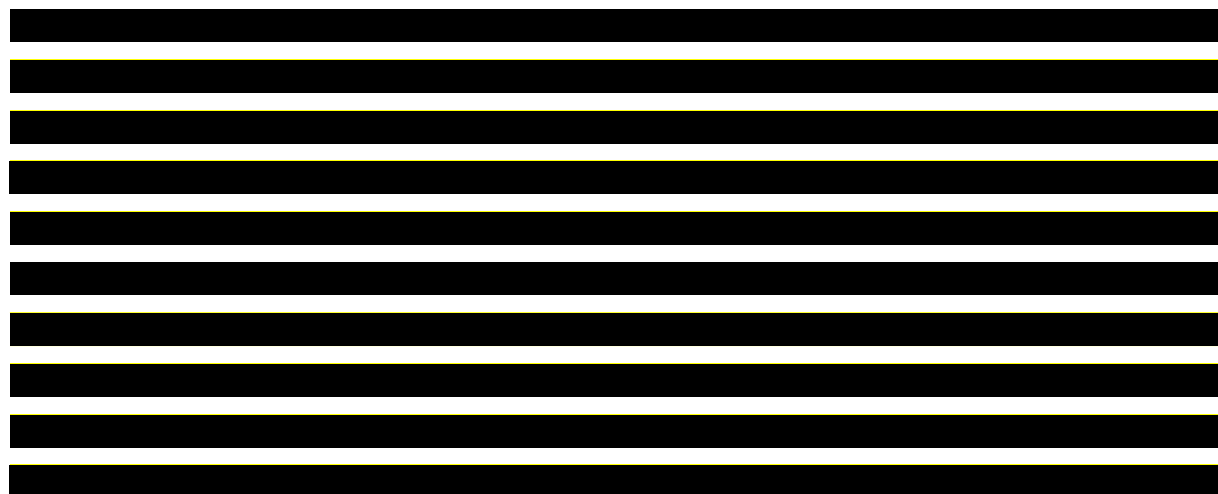
Średnia zmiana wzrostu względem wartości początkowej w badaniu *Cormier-Daire 2023* wyniosła 6,2 cm ogółem. Ze względu na okres obserwacji wynoszący 12 mies. można przyjąć, że wynik ten odzwierciedla AGV. Średnia zmiana wskaźnika Z-score po 12 mies. leczenia WOS wyniosła 0,4 względem wartości początkowej (0,5 dla dziewczynek oraz 0,3 dla chłopców). Wartości te są porównywalne do wartości dla zdrowych dzieci. W abstrakcie

konferencyjnym *Kunkel 2023* średnia zmiana wartości Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych po ok. roku leczenia WOS wyniosła 0,45. Dodatkowo, w badaniu *Allegrì 2024* raportowano istotne statystycznie różnice dla wzrostu-SDS względem wartości początkowych po co najmniej 6-miesięcznym okresie obserwacji. Wyniki te są spójne z wynikami z badań eksperymentalnych i potwierdzają skuteczność WOS w zwiększeniu tempa wzrostu.

WOS vs naturalny przebieg choroby – badanie 111-301 oraz 111-302

Średnia (SD) ze średnich różnic wartości AGV między chorymi leczonymi WOS a grupą nieleczoną w wieku 6-17 lat wynosiła 1,46 (0,61) cm/rok u dziewcząt i 1,73 (0,52) cm/rok u chłopców, a zatem wyniki uzyskane w badaniu odzwierciedlają faktyczną korzyść kliniczną. W czasie 4 lat obserwacji średnie wartości AGV u chorych leczonych WOS pozostawały wyższe zarówno w grupie dziewcząt, jak i chłopców w wieku 6-17 lat w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Ponadto średnie wartości AGV w grupie leczonej WOS były porównywalne do średnich wartości AGV w zdrowej populacji dzieci przed okresem dojrzewania. Trwałość efektu leczenia WOS widoczna była także dla wskaźnika Z-score wzrostu do wieku. W 104. tygodniu obserwacji różnica w średniej LS zmianie pomiędzy grupą leczoną WOS i grupą chorych nieleczonych wynosiła 0,44 (95% CI: 0,25; 0,63). Średnia (SD) zmiana Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS wyniosła 0,23 (0,32) w 52. tyg., 0,59 (0,73) w 156. tyg. oraz 0,83 (0,69) w 208. tyg. w porównaniu z populacją dzieci zdrowych o średnim wzroście. W porównaniu z chorymi nieleczonymi średnia (SD) zmiana Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych wyniosła 0,32 (0,20) w 52. tyg., 0,89 (0,44) w 156. tyg. oraz 1,17 (0,42) w 208. tyg. obserwowana różnica zmiany wzrostu była podobna w pierwszym oraz drugim roku leczenia. Obserwowana różnica zmiany wzrostu w grupie leczonej WOS i nieleczonej była podobna w pierwszym oraz drugim roku leczenia. Dodatkowy przyrost wzrostu przez 2 lata leczenia WOS wyniósł o 3,52 cm więcej niż u dzieci nieleczonych. Zgodnie z wynikami analizy przekrojowej średni przyrost wzrostu u chorych leczonych WOS przez 3 lata wyniósł o 5,75 cm (95% CI: 4,93; 6,57) więcej niż w grupie nieleczonej. W 104 tyg. obserwacji redukcja wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego u chorych leczonych WOS była większa niż u chorych nieleczonych. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność terapii wosorytydem.

WOS vs naturalny przebieg choroby – badanie 111-206 oraz 111-208



Ponadto odnotowano korzystne wyniki w czasie stosowania WOS w porównaniu z brakiem leczenia w zmianie wzrostu chorych w 3. i 4. roku leczenia, zarówno w grupie wiekowej ≥ 2 r.ż., jak i < 2 r.ż. Wyniki analizy podłużnej i przekrojowej wskazują na spójny i trwały wpływ leczenia WOS na zmianę wzrostu. Co więcej, nie odnotowano pogorszenia wartości proporcji górnego do dolnego segmentu ciała w grupie WOS dla każdego ocenianego okresu obserwacji (do 4 lat) w porównaniu z grupą OBS/PLC. U dzieci leczonych WOS w wieku < 2 r.ż. nie obserwowano spójnego trendu zmiany wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego, co może być spowodowane trudnością z uzyskaniem dokładnych pomiarów antropometrycznych u najmłodszych chorych.

WOS vs naturalny przebieg choroby – badanie 111-202 oraz 111-205

Średnia (SD) ze średnich różnic wartości AGV między chorymi leczonymi WOS a nieleczonymi w wieku 6-16 lat wyniosła u dziewcząt 1,33 (0,58) cm/rok, a u chłopców 1,63 (0,57) cm/rok, co wskazuje na odnoszoną korzyść kliniczną u chorych. Przez 7 lat średnie wartości AGV u leczonych WOS pozostawały wyższe zarówno u dziewcząt, jak i u chłopców w wieku 6-17 lat w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Trwałość efektu leczenia WOS widoczna była także w poprawie wskaźnika Z-score wzrostu do wieku. Średnia zmiana Z-score wzrostu do wieku w 84. mies. względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS wyniosła 1,02 w porównaniu z populacją dzieci zdrowych o średnim wzroście oraz 1,67 w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Zgodnie z wynikami analizy przekrojowej średni przyrost wzrostu u chorych leczonych WOS w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lub 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ przez 7 lat wyniósł 11,03 cm (95% CI: 8,62; 13,45) w porównaniu z chorymi nieleczonymi.

Ocena bezpieczeństwa

WOS vs PLC (badanie 111-301) oraz dane długoterminowe (badanie 111-302)

Zarówno w czasie 52 tyg., jak i w przedłużeniu badania w żadnej z grup nie wystąpił zgon. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiło w czasie badania 111-301 nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji SAE wystąpiły u 18,5% chorych, a SAE związane z badanym lekiem wystąpiły u 1,7% leczonych WOS. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi TEAE specjalnego zainteresowania, ale większość z nich wystąpiła w 1. stopniu nasilenia i miała charakter przejściowy. Nie obserwowano długoterminowych następstw związanych z codziennymi iniekcjami. Odnotowano złamania u 5,9% chorych, co jest zbliżoną wartością do częstości złamań w populacji ogólnej ACH. TEAE ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (ok. 98%) w 52. tyg. obserwacji. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne, a do najczęstszych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia z istotną statystycznie różnicą między grupami. Zdarzenia te miały charakter przejściowy. Nie odnotowano reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 . stopniu nasilenia oraz anafilaksji. W grupie WOS istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały takie zdarzenia niepożądane jak: obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia. Pozostałe zdarzenia występowały z podobną częstością w obu grupach. Po dwóch latach leczenia WOS nie odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń była łagodna i nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany pozostały łagodne i przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Obecność przeciwciał przeciwlekowych w surowicy wykryto u 41,7% chorych podczas co najmniej jednej wizyty oceniającej. U żadnego z chorych nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono związku między obecnością całkowitych przeciwciał przeciwlekowych a zmianą rocznej szybkości wzrostu, częstością lub nasileniem nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

WOS vs PLC (badanie 111-206) oraz dane długoterminowe (badanie 111-208)

W czasie 52 tyg. badania 111-206 nastąpił 1 zgon w grupie WOS niezwiązany z badanym lekiem. Za przyczynę zgonu uznano m.in. zwężenie otworu wielkiego rdzenia kręgowego oraz zespół obturacyjnego bezdechu sennego. SAE wystąpiły u 9,4% chorych z grupy WOS i 18,8% z grupy PLC. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w badaniu 111-208 SAE odnotowano u 14,7% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 24,2% chorych w wieku < 2 r.ż. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem nie wystąpiły u żadnego chorego. W badaniu 111-206 odnotowano 2 zdarzenia specjalnego zainteresowania. Zespół

obturacyjnego bezdechu sennego wystąpił u 6,3% chorych randomizowanych do leczenia WOS i nie wystąpił w grupie PLC, a złamanie u 3,1% chorych z grupy PLC. W badaniu nie wystąpiły reakcje nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia ani anafilaksja. U wszystkich chorych w badaniu 111-206 odnotowano co najmniej 1 TEAE zarówno w grupie WOS, jak i PLC. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były reakcje oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia, odpowiednio u 81,3% w grupie WOS i 40,6% w grupie PLC oraz u 78,1% w grupie WOS oraz 40,6% w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść WOS. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść WOS obserwowano także dla stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie WOS niż PLC występowały wymioty (odpowiednio 15,6% i 53,1%). W przypadku pozostałych zdarzeń różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w badaniu 111-208 TEAE wystąpiły u 97,1% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u wszystkich chorych w wieku < 2 r.ż. TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia wg CTCAE odnotowano u 5,9% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 18,2% chorych w wieku < 2 r.ż. W badaniu nie wystąpiły TEAE prowadzące do zgonu. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania przyjmowania badanego leku odnotowano u 35,3% chorych w wieku ≥ 2 r.ż. oraz u 63,6% chorych w wieku < 2 r.ż. TEAE prowadzące do odstawienia leczenia wystąpiły tylko u jednego chorego w wieku < 2 r.ż. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz niedociśnienie miały łagodny stopień nasilenia i przemijający charakter. Częstość występowania TEAE była zbliżona u chorych w wieku ≥ 2 r.ż. i chorych w wieku < 2 r.ż. Profil bezpieczeństwa WOS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (do 4 lat) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w randomizowanym badaniu 111-206.

Dane jednoramienne WOS (badanie 111-202/111-205)

W czasie trwania badania nie odnotowano zgonów. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (ponad 200 pacjentolat) SAE wystąpiły u 26,7% chorych. Nie odnotowano SAE związanych z badanym lekiem lub prowadzących do przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane były związane z przebiegiem achondroplazji. U wszystkich chorych odnotowano co najmniej 1 TEAE, a do najczęściej występujących w czasie 42. mies. należały reakcje oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny stopień nasilenia oraz przemijający charakter. Zdarzenia dotyczące obniżenia ciśnienia krwi/zmiany tętna nie należały do SAE oraz miały charakter przemijający, były bezobjawowe i ustępowały bez interwencji medycznej. W czasie 42 mies. żadne ze zdarzeń nie prowadziło do przerwania lub zakończenia leczenia. Nie zgłaszano zdarzeń związanych

z nieproporcjonalnym wzrostem kości, istotnych klinicznie zdarzeń sercowo-naczyniowych ani reakcji nadwrażliwości ≥ 3 . stopnia nasilenia oraz przypadków anafilaksji. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (ponad 200 pacjentolat) TEAE związane z badanym lekiem wystąpiły u 80,0% chorych, TEAE prowadzące do przerwania leczenia u 1 chorego, a TEAE ≥ 3 . stopnia nasilenia u 26,7% chorych. W 42. mies. badania obecność przeciwciał przeciwlekowych odnotowano u 40% chorych, z czego u połowy całkowite miano przeciwciał miało charakter przejściowy oraz stężenia przeciwciał uległy redukcji do niewykrywalnych poziomów. U 5,7% chorych wykryto obecność przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono związku między obecnością przeciwciał przeciwlekowych a częstością występowania lub stopniem nasilenia reakcji nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Badania RWE

W czasie leczenia WOS w badaniu *Cormier-Daire 2023* odnotowano 21 zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zdarzenia miały łagodne nasilenie. W większości były to reakcje w miejscu podania oraz wymioty. Nie wystąpiły ciężkie zdarzenia związane z leczeniem. W badaniu *Allegri 2024* wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane ograniczały się do przemijających reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Co istotne, nie stwierdzono również żadnych nieprawidłowości związanych z układem sercowo-naczyniowym. Ocena bezpieczeństwa w badaniach RWE jest spójna z oceną bezpieczeństwa z badań klinicznych.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla wosorytydu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL VOXZOGO®*, *FDA 2023*, *URPLW MiPB 2023* oraz z *ADRReports 2024* i *WHO UMC 2024*.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wosorytydu zgodnie z *ChPL VOXZOGO®* były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (85%), wymioty (27%) oraz obniżone ciśnienie tętnicze krwi (13%). Należy jednak zaznaczyć, że reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały najczęściej łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia oraz przemijający charakter.

Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności przedstawione w dokumencie *FDA 2023* były zgodne z informacjami zawartymi w *ChPL VOXZOGO®* i obejmowały ryzyko wystąpienia niskiego ciśnienia krwi. Ponadto wskazano, że do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych (>10%) należą rumień, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, wymioty, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów i zapalenie żołądka i jelit.

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2023 r. zawarto informację o dołączeniu do opakowania zbiorczego produktu leczniczego VOXZOGO® igieł do rozpuszczalnika oraz strzykawkę do podawania leku oraz zalecono poinformowanie opiekunów i chorych o zaistniałej zmianie.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport i WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Wnioski

Analiza skuteczności wosorytydu względem BSC wykazała znamienne przewagę wosorytydu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania wosorytydu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego VOXZOGO® został oceniony jako pozytywny. Należy zauważyć, że według ekspertów klinicznych rozpoczęcie leczenia WOS w okresie niemowlęcym skutkuje zwiększeniem ostatecznego wzrostu chorego. Ponadto wczesne rozpoczęcie leczenia wosorytydem może również poprawić HRQoL poprzez pozytywny wpływ na najważniejsze klinicznie powikłania achondroplazji, w tym objawowe zwężenie kręgosłupa, kifozę, zwężenie otworu wielkiego i obturacyjny bezdech senny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie wosorytydu w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii ACH.

16. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności wosorytydu względem BSC w populacji dzieci chorych na ACH. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo wosorytydu jest akceptowalne.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na dwóch randomizowanych badaniach – 111-206 oraz 111-301. Ograniczeniem badania 111-206 była mała liczebność populacji. Należy jednak zaznaczyć, że achondroplazja jest chorobą rzadką. Nie należało zatem oczekiwać, że liczebność grup będzie wysoka i zdecydowano o włączeniu badań, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych. W badaniach uwzględniono chorych w zróżnicowanym wieku – od 3 mies. do 18 r.ż. Ryzyko błędu systematycznego badań 111-206 oraz 111-301 oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *RoB 2.0* jako niskie. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

W randomizowanych badaniach klinicznych 111-206 i 111-301 oceniono skuteczność WOS w porównaniu z PLC. Chorzy w grupie PLC mogli korzystać z leczenia wspomagającego (szczegółowy wykaz zabronionych leków zawarto w protokole badań). W związku z tym należy uznać, że terapia stosowana w tej grupie reprezentuje komparator, zdefiniowany jako BSC, oznaczający brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm achondroplazji.

W randomizowanych badaniach klinicznych WOS podawany w dawce 15,0 µg/kg oraz 30,0 µg/kg wykazał korzystny profil bezpieczeństwa. Co istotne, w czasie 52. tyg. badań 111-206 i 111-301 nie wystąpiły SAE związane z przyjmowanym leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna i ustępowała samoistnie. W badaniach nie raportowano również zdarzeń niepożądanych związanych z dojrzewaniem kości. Jednocześnie wykazano, że leczenie WOS zwiększa wartość AGV, która jest kluczowym wskaźnikiem wzrostu kości i jest wyznacznikiem skuteczności leczenia WOS. Co więcej, w badaniu 111-301 różnica w zmianie wartości AGV pomiędzy grupą WOS i PLC była istotna statystycznie oraz klinicznie na korzyść interwencji badanej, a także przywracała ok. 75% szacowanego deficytu AGV [EMA EPAR 2021]. Warto zaznaczyć, że zarówno w badaniu 111-206, jak i 111-301 wartość AGV u chorych leczonych WOS była zbliżona do przeciętnych wartości AGV u zdrowych dzieci w podobnym wieku. Na uwagę zasługuje również fakt, że wosorytyd przyczynia się do poprawy innych

czynników związanych ze wzrostem, m.in. Z- score wzrostu do wieku czy proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. Oznacza to, że WOS korzystnie wpływa na proporcjonalny wzrost chorych.

W badaniu III fazy (111-301) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo WOS u chorych w wieku od 5. do 18. r.ż. Co istotne, wyniki badania 111-301 zostały również potwierdzone w badaniu II fazy (111-206), które zostało przeprowadzone w grupie młodszych chorych, w wieku < 5 r.ż. (> 3 mies. i < 59 mies.). Tym samym wykazano skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji w pełnym zakresie zarejestrowanego wskazania (u dzieci w wieku co najmniej 4 mies.). Warto zaznaczyć, że w badaniu 111-206 skuteczność i bezpieczeństwo WOS oceniono w trzech kohortach chorych w zależności od wieku (dzieci w wieku od ≥ 24 do < 60 miesięcy, od ≥ 6 do < 24 miesięcy oraz od 0 do < 6 miesięcy). Przeprowadzenie analizy w tych kohortach zmniejsza heterogeniczność wyników ze względu na fakt, że wartość AGV osiąga maksimum w okresie niemowlęcym, następnie gwałtownie zmniejsza się w dzieciństwie aż do około 5. roku życia, po czym następuje stopniowa redukcja wartości w wieku 5-15 lat [Merker 2018].




Wyniki randomizowanych badań 111-206 i 111-301 były zgodne z wynikami otwartego badania eksperymentalnego II fazy (111-202). W badaniu tym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo WOS w grupie chorych z ACH w wieku od 5. do 14 r.ż. Wyniki badania 111-202 w kohortach chorych otrzymujących WOS w dawce zgodnej z ChPL były zbieżne z wynikami w badaniach randomizowanych.

W przebiegu achondroplazji kluczowe znaczenie ma długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Długoterminowe dane pozwalają ocenić trwałość efektów leczenia i potencjalne korzyści zdrowotne, takie jak zmniejszenie ryzyka powikłań czy potrzeby interwencji chirurgicznych. W celu długoterminowej oceny leczenia w niniejszej analizie uwzględniono otwarte przedłużenia badań 111-206, 111-301, 111-202 – odpowiednio badanie 111-208, 111-302 oraz 111-205. Wyniki badania 111-302 były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych fazy II i III, w których wartość AGV u chorych była zbliżona do wartości raportowanej u zdrowych dzieci o przeciętnym wzroście w podobnym wieku. Dane te dostarczają dalszych, solidnych dowodów klinicznych, że WOS jest skuteczną terapią u dzieci z ACH w wieku od 5 do 18 lat. W badaniu 111-302 również nie raportowano niekorzystnego wpływu na dojrzewanie kości i odnotowano dalszą poprawę stosunku proporcji górnego segmentu ciała do dolnego. Może to świadczyć o tym, że długotrwałe leczenie WOS, rozpoczęte możliwie jak najszybciej, prowadzi do trwałej poprawy wzrostu chorych oraz jest

korzystne klinicznie i wpływa pozytywnie na funkcjonowanie chorych. Warto przy tym zaznaczyć, że ostateczny długoterminowy efekt leczenia może być obserwowany dopiero gdy u chorych osiągnięty zostanie ostateczny wzrost osoby dorosłej. Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo WOS zostały również potwierdzone w badaniu 111-208 w grupie młodszych chorych (w wieku < 5 r.ż.). Warto jednak zaznaczyć, że w grupie najmłodszych chorych (w wieku < 6 mies.) raportowano większą redukcję wartości głównych wskaźników wzrostu w porównaniu ze starszymi chorymi. Obserwowane zmiany nie wynikają jednak z nieskuteczności leczenia WOS w najmłodszej grupie wiekowej, a mają związek z wysoce zmienną i gwałtownie malejącą szybkością wzrostu u chorych w wieku < 6 mies. Należy także mieć na uwadze, że niewielka różnica wieku w tej grupie chorych może mieć duży wpływ na pomiary wzrostu chorych. Dodatkowo długoterminowe dane z badania 111-205 potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach 111-208 i 111-302 oraz wskazują, że WOS jest terapią dobrze tolerowaną i bezpieczną, co zostało udowodnione w czasie 7-letniego okresu leczenia. Ponadto leczenie WOS nie wpływa na nadmierny wzrost dojrzewania kości. Jest to istotne, ponieważ przyspieszenie dojrzewania kości mogłoby zmniejszyć oczekiwany ostateczny wzrost [EMA EPAR 2021].

Osoby cierpiące na achondroplazję doświadczają poważnych i wyniszczających objawów i powikłań, które rozwijają się przez całe życie. Ze względu na skrajnie niski wzrost oraz dysproporcje ciała wpływające na wysokość i zasięg ramion, wykonywanie codziennych czynności samodzielnie, jest wyzwaniem dla osób z ACH w każdym wieku [Pfeiffer 2021].

Achondroplazja jest chorobą, która w istotny sposób pogarsza jakość życia chorych. Chorzy z ACH doświadczają poważnych, postępujących objawów oraz cierpią na szereg powikłań, które negatywnie wpływają na ich codzienne funkcjonowanie [Witt 2019, Johansen 2007]. W badaniach 111-206 oraz 111-301 wpływ WOS na jakość życia chorych oceniono za pomocą kwestionariuszy ITQoL, WeeFIM II, BSID-III, PedsQL oraz QoLISSY. W 52. tyg. leczenia nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między grupą WOS i PLC. Jednak zgodnie z danymi długoterminowymi (do 3 lat leczenia), wosorytyd poprawia HRQoL u dzieci z ACH, szczególnie w zakresie wyników w domenie fizycznej [111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster]. Wpływ leczenia WOS na HRQoL może być jednak niedoszacowany, ponieważ chorzy na ACH rozwijają mechanizmy adaptacyjne związane z radzeniem sobie w codziennym życiu, w związku z czym mogą bardziej pozytywnie postrzegać swój stan zdrowia. Zjawisko to określane jest jako „paradoks niepełnosprawności” i polega na niedocenianiu przez chorych wpływu achondroplazji na codzienne funkcjonowanie, ponieważ nigdy nie doświadczyli życia

bez choroby [Albrecht 1999, Constantinides 2022]. Należy także zaznaczyć, że w badaniach klinicznych wykazano korelację między poprawą wzrostu chorych na ACH a poprawą HRQoL [Irving 2021, 111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster]. Długoterminowe dane, tj. uzyskane po 3 latach leczenia WOS, wskazują, że u chorych, którzy osiągnęli zmianę ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku, średnia zmiana wyniku w domenie fizycznej jakości życia kwestionariusza QoLISSY była wyższa w porównaniu z chorymi bez zmiany ≥ 1 Z-score. Dodatkowo WOS istotnie klinicznie poprawia główne wskaźniki wzrostu, dlatego można wnioskować o pozytywnym wpływie badanej interwencji na jakość życia chorych. Należy zaznaczyć, że potencjalny pozytywny wpływ leczenia WOS na jakość życia chorych na ACH podkreślają 
 międzynarodowi eksperci kliniczni w panelu delphi opublikowanym w 2022 roku. Zgodnie z ich opinią dzięki zastosowaniu leczenia przyczynowego możliwe jest uniknięcie bolesnego zabiegu operacyjnego rozciągania kości, zmniejszenie tendencji do obciążeń kończyn dolnych, skutkujących koniecznością noszenia butów ortopedycznych, czy redukcja bólów kostno-stawowych  Savarirayan 2022].

W ramach niniejszej analizy przedstawiono także analizę porównawczą wyników chorych leczonych WOS w porównaniu z danymi opisującymi naturalny przebieg choroby. Takie podejście uwarunkowane jest faktem, że stosowanie wewnętrznych grup kontrolnych w długoterminowych badaniach klinicznych nie jest możliwe, ani etyczne w przypadku rzadkich chorób, szczególnie dotyczących populacji pediatrycznej. W przypadku braku dostępnych innych alternatywnych terapii użycie zewnętrznych grup kontrolnych opartych na retrospektywnych danych z naturalnej historii choroby jest często stosowane w procesie podejmowania decyzji regulacyjnych [EMA EPAR 2023]. Analiza porównawcza wyników dla chorych leczonych w ramach programu klinicznego dla WOS i chorych nieleczonych potwierdziła trwałość efektu terapeutycznego WOS.

Chorzy z ACH doświadczają obciążenia chirurgicznego, które jest około 10-krotnie wyższe niż w populacji osób o prawidłowym wzroście [Pimenta 2021]. Dodatkowo, szacuje się, że u około 70-80% chorych na ACH wykonano co najmniej 1 operację chirurgiczną związaną z rozpoznaniem [Hoover-Fong 2021a, Maghnie 2023]. Chorzy z ACH muszą zmagać się również z szeregiem powikłań medycznych lub chirurgicznych po zabiegach, takich jak zaburzenia laryngologiczne, wady kręgosłupa, zwężenie otworu wielkiego czaszki [Maghnie 2023]. Obecnie dowody kliniczne potwierdzające korzystny wpływ WOS na przebieg chorób współistniejących i powikłań, konieczność zastosowania interwencji chirurgicznych czy leczenia objawowego są ograniczone. Warto jednak podkreślić, że analiza MRI

przeprowadzona w badaniu 111-206 w celu oceny wpływu WOS na morfologię mózgu oraz czaszki wykazała ok. 44% wzrost powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych u niemowląt leczonych WOS w porównaniu ze wzrostem o 25% u niemowląt przyjmujących PLC. Wyniki te mogą mieć kluczowe znaczenie w zakresie zgonów niemowląt spowodowanych zwężeniem otworu wielkiego i uciskiem szyjno-rdzeniowym. Szacuje się, że niemowlęta z achondroplazją i zwężeniem otworu wielkiego mają 3-6 razy większe ryzyko zgonu w porównaniu ze zdrowymi dziećmi o średnim wzroście, a około 1/4 wszystkich chorych z ACH wymaga przeprowadzenia operacji z powodu stenozy kręgosłupa [Hecht 1987, Hunter 1998]. Wpływ WOS na niemowlęta z ACH z objawowym uciskiem szyjno-rdzeniowym jest obecnie badany w trwającym badaniu 111-209. Na uwagę zasługuje także fakt, że aż $\geq 75\%$ ekspertów panelu Delphi uważa, że WOS ma prawdopodobnie pozytywny wpływ na częstość występowania objawowego zwężenia kręgosłupa, kifozy, obturacyjnego bezdechu sennego i zwężenia otworu wielkiego przy wczesnym rozpoczęciu leczenia [Savarirayan 2022b].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność WOS w zakresie redukcji powikłań może być szczególnie istotna z uwagi na fakt, że u około 10% chorych niemowląt z achondroplazją występuje ciężkie zwężenie otworu wielkiego, wymagające operacji dekompresji [Pauli 2019]. Zgodne z opiniami ekspertów zmiany w zakresie morfologii czaszki i mózgu są niezwykle istotne dla chorych, gdyż mogą mieć wpływ na poprawę wentylacji, a także przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka nawracających zakażeń dróg oddechowych. Eksperti zaznaczają, że u chorych z achondroplazją należy także zwrócić uwagę na inne niż związane ze wzrostem korzyści zdrowotne z leczenia WOS, wynikające z redukcji liczby skomplikowanych i ryzykownych interwencji chirurgicznych oraz związanego z nimi bólu, który znacznie pogarsza jakość życia chorych [Wrobel 2024].

W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne. Stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wiarygodności. Należy jednak mieć na uwadze, że badania obserwacyjne uwzględnione w niniejszej analizie nie zostały opublikowane w pełnym tekście. W związku z brakiem

szczegółowego opisu metodyki badań oraz brakiem możliwości oceny badań w skali NICE, ich wyniki należy traktować z ostrożnością. Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jednak jako wysoką, a populację leczoną WOS w badaniach eksperymentalnych za reprezentatywną i mającą odniesienie do polskiej praktyki klinicznej.

Należy mieć na uwadze, że leczenie WOS wykazuje skuteczność w zakresie wydłużenia kości, a także poprawy ich wytrzymałości. Badanie RWE obejmujące dzieci w trakcie długotrwałego stosowania wosorytydu (2-3 lata) wykazało, że lek ten przyczynił się do wydłużenia kości śródreźca oraz zwiększenia powierzchni korowej, co jest związane ze wzrostem wytrzymałości kości. Istotne jest również to, że leczenie WOS nie wpłynęło negatywnie na wytrzymałość kości, ze względu na rozwój kości w kierunku zewnętrznym, który przebiega w sposób umożliwiający utrzymanie stabilności i siły struktur kostnych. Na podstawie wyników badania RWE można więc wnioskować, że terapia WOS stanowi bezpieczną i skuteczną opcję leczenia dzieci z achondroplazją, bez ryzyka osłabienia kości podczas procesu ich wydłużania [Derocher 2024_ab konf].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie wtórne – *Murton 2023* – spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny AMSTAR 2 wykazano, że przegląd *Murton 2023* jest przeglądem o niskiej jakości. Zgodnie z wnioskami włączonego przeglądu wosorytyd jest skuteczny w leczeniu ACH, gdyż jego stosowanie prowadzi do pozytywnych efektów w zakresie wzrostu, wydłużania kończyn oraz poprawy AGV. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że działanie wosorytydu jest ukierunkowane na podstawową przyczynę achondroplazji. Dodatkowo skuteczność wosorytydu utrzymywała się przez 5 lat, co sugeruje, że korzyści z terapii mogą się kumulować. Wnioski autorów włączonego opracowania wtórnego są spójne z wnioskami autorów niniejszego opracowania sformułowanych na podstawie przeglądu systematycznego.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania nie odnaleziono zakończonych badań klinicznych, które mogłyby w najbliższym czasie zostać opublikowane, wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. Odnaleziono natomiast 4 trwające badania

kliniczne – 111-208, 111-302, 111-205 oraz 111-209. Warto jednak zaznaczyć, że badania 111-208, 111-302 i 111-205 to przedłużenia badań głównych analizowanych w niniejszym raporcie, [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w randomizowanym, otwartym badaniu fazy II (111-209) oceniono bezpieczeństwo WOS u dzieci z ACH, u których istnieje zwiększone ryzyko konieczności przeprowadzenia operacji dekompresji rdzenia kręgowego. Badanie dostarczy informacji dotyczących wpływu WOS na konieczność przeprowadzenia interwencji chirurgicznych oraz częstość występowania zgonów niemowląt i małych dzieci spowodowanych uciskiem szyjno-rdzeniowym (ukończenie badania planowane jest na grudzień 2027 r.). W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) oceniono jako niskie.

Obecnie w Polsce brak jest dostępu do terapii farmakologicznych skierowanych na mechanizm choroby, którego podłożem jest upośledzone kostnienie śródchrzęstne. Jediną dostępną formą leczenia chorych na ACH jest zabieg wydłużania kończyn. Zabieg ten bywa stosowany w celu zwiększenia wzrostu, jest jednak procedurą długotrwałą i bolesną, która nie wpływa na przyczynę choroby, tj. na długość pozostałych kości i kostnienia śródchrzęstnego w całym ciele chorego. Można się zatem spodziewać, że nie będzie miała wpływu na powszechnie występujące w tej populacji powikłania, np. związane z deformacjami kręgosłupa, czy stenozą otworu wielkiego czaszki. Ponadto, należy zaznaczyć, że zabieg wydłużania kończyn związany jest z wystąpieniem szeregu powikłań, których ryzyko wystąpienia jest wysokie i może dotyczyć nawet 100% chorych. Dodatkowo u chorych poddanych temu zabiegowi występuje obniżona jakość życia związana ze zdrowiem spowodowana odczuwanym bólem oraz długim czasem rekonwalescencji. Chorzy, którzy zdecydują się na przeprowadzenie zabiegu, muszą również być gotowi na konieczność poddania się wielu inwazyjnym operacjom [Hosny 2020, Chilbule 2016, Kubota 2020, Hoover-Fong 2020, Batibay 2020]. Istnieje zatem kluczowa niezaspokojona potrzeba lecznicza finansowania terapii ukierunkowanej na przyczynę achondroplazji stosowanej już od wieku niemowlęcego. Przywrócenie prawidłowego wzrostu kości, a zatem zwiększenie tempa wzrostu, wzmocni niezależność chorych i zmniejszy ryzyko występowania powikłań. Produkt leczniczy VOXZOGO® jest pierwszą terapią modyfikującą przebieg choroby spowodowany defektem genetycznym w genie *FGFR3*. W związku z unikalnym mechanizmem działania, WOS stanowi przełom w leczeniu chorych z ACH [Savarirayan 2021]. Warto zaznaczyć, że zgodnie z opinią klinicystów panelu Delphi, długotrwałe leczenie produktem leczniczym VOXZOGO® spowoduje

klinicznie istotną poprawę ostatecznego wzrostu osiąganego w wieku dorosłym oraz poprawę proporcjonalności ciała. Aż 92% ekspertów klinicznych jest zgodnych, że długotrwałe leczenie wosorytydem zwiększy szybkość wzrostu chorych, natomiast wszyscy eksperci wskazali, że rozpoczęcie leczenia WOS w wieku niemowlęcym zapewni zwiększenie ostatecznego wzrostu. Ponadto wczesne rozpoczęcie leczenia wosorytydem może również poprawić HRQoL poprzez pozytywny wpływ na najważniejsze klinicznie powikłania achondroplazji, w tym objawowe zwężenie kręgosłupa, kifozę, zwężenie otworu wielkiego i obturacyjny bezdech senny [Savarirayan 2022b].

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na potrzeby zdrowotne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego VOXZOGO® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte.

17. Załączniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

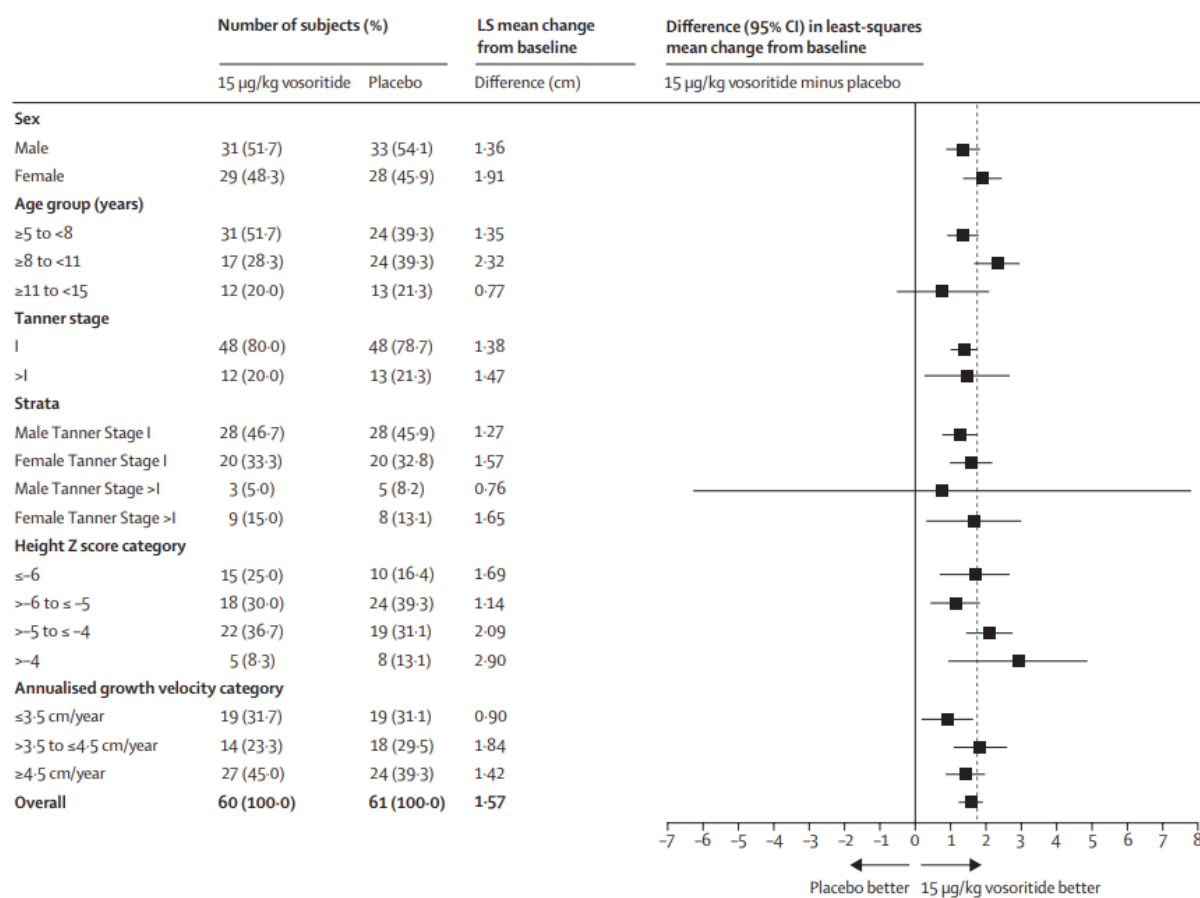
[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

17.2. Wyniki dla podgrup chorych z badań 111-301 i 111-302

Rysunek 38.

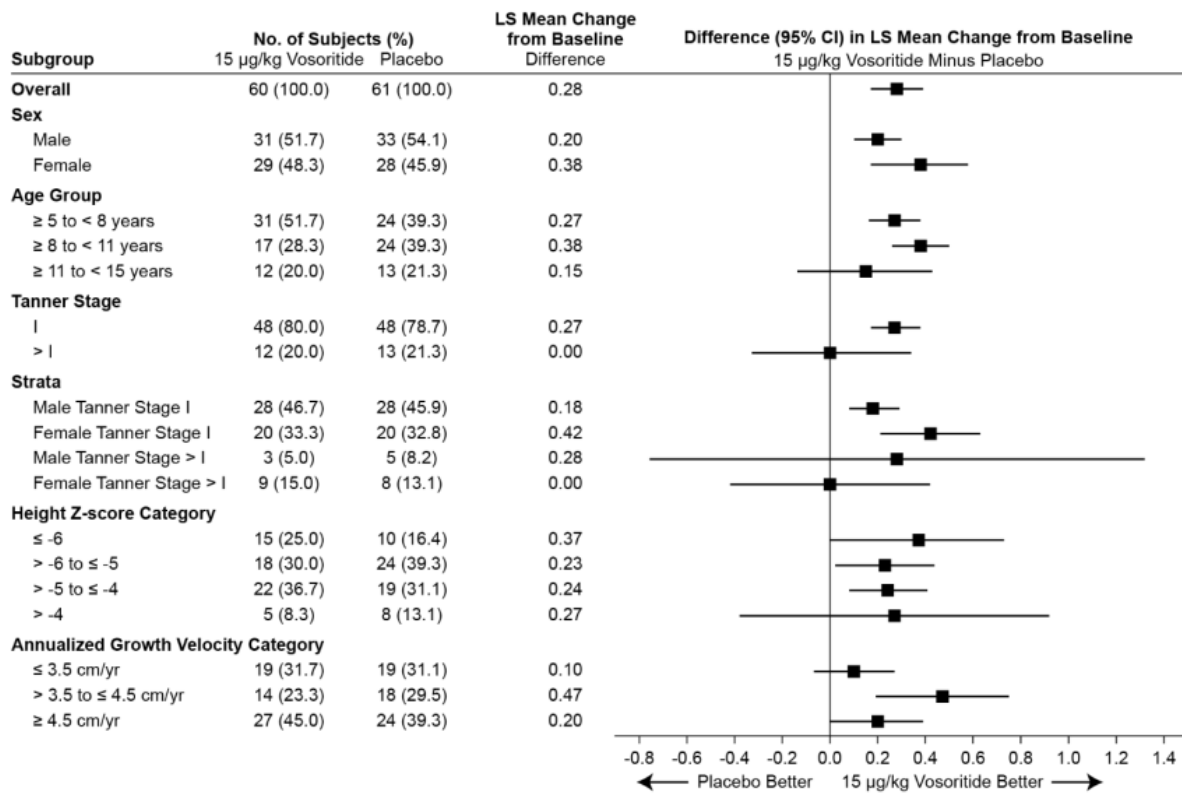
Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w podziale na podgrupy w badaniu 111-301



Źródło: Savarirayan 2020

Rysunek 39.

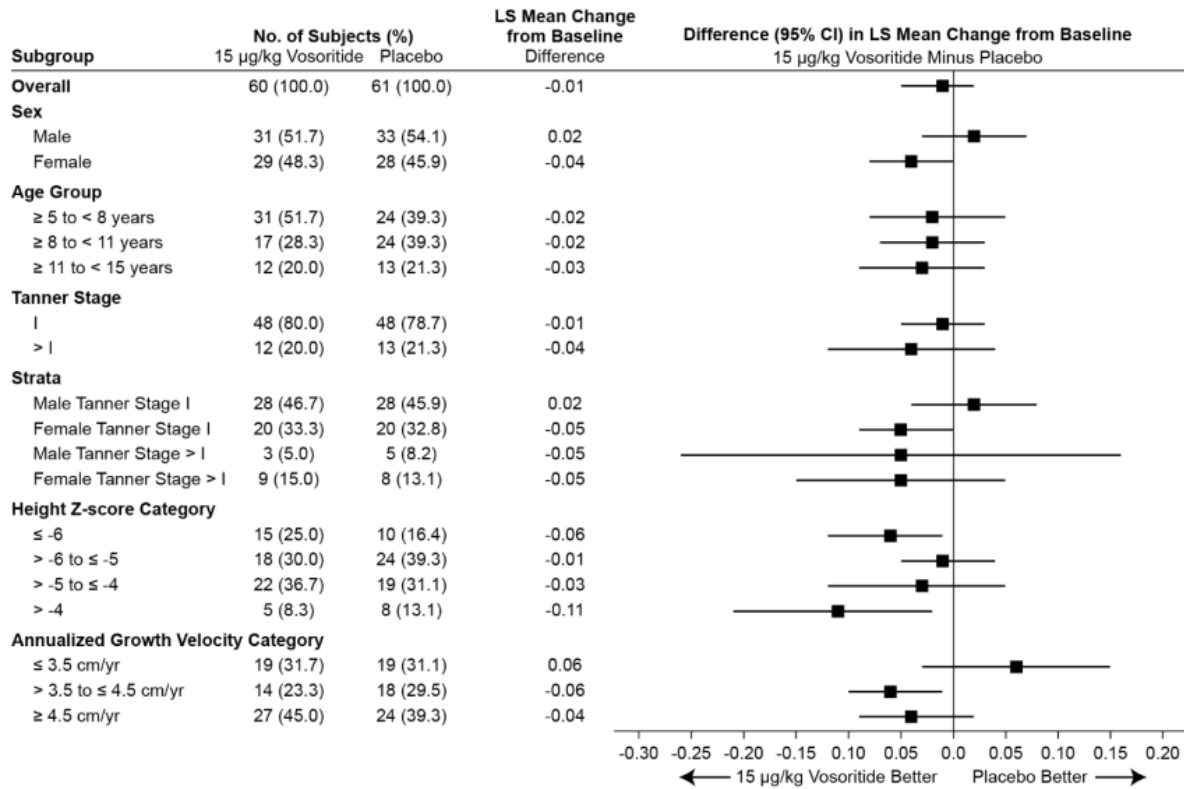
Zmiana w stosunku do wartości początkowej wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w podziale na podgrupy w badaniu 111-301



Źródło: Savarirayan 2020

Rysunek 40.

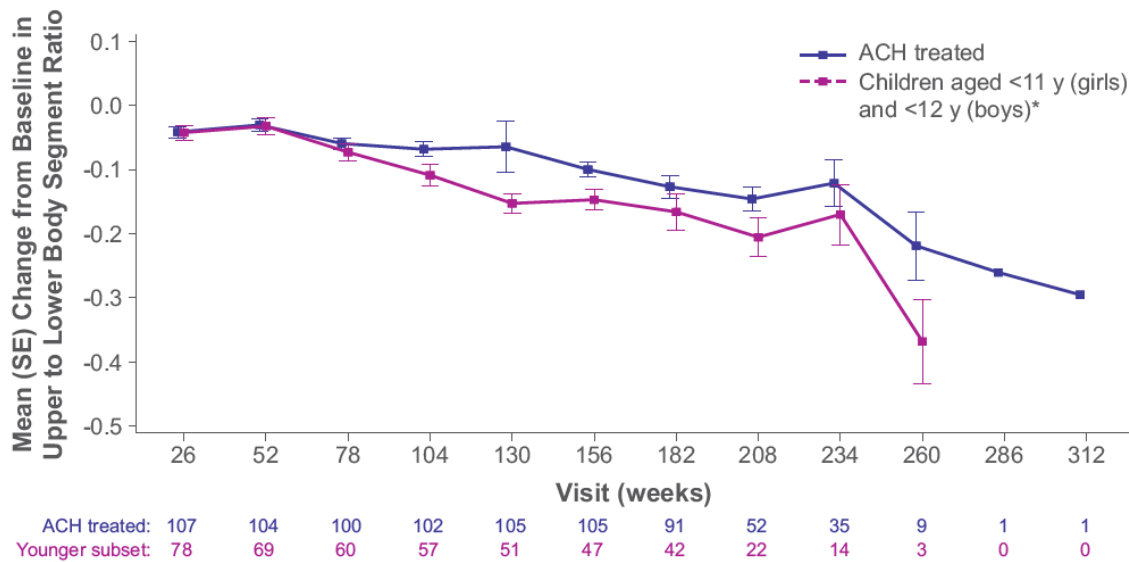
Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowej w podziale na podgrupy w badaniu 111-301



Źródło: Savarirayan 2020

Rysunek 41.

Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-301 i 111-302 w populacji chorych ogółem oraz w populacji chorych dziewcząt (< 11 r.ż.) i chorych chłopców (< 12 r.ż.) (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)

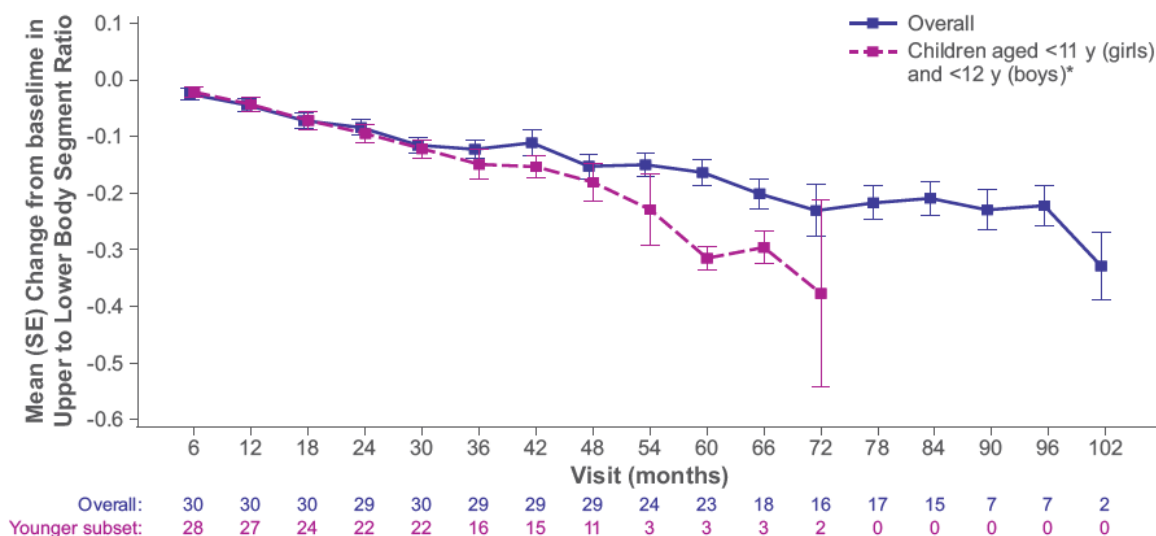


Źródło: 111-302 (Savarirayan 2024)_poster

17.3. Wyniki dla podgrup chorych z badań 111-202 i 111-205

Rysunek 42.

Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-202 i 111-205 w populacji chorych ogółem oraz w populacji chorych dziewcząt (< 11 r.ż.) i chorych chłopców (< 12 r.ż.) (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)



Źródło: 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster

17.4. Uzupełniające wyniki w kwestionariuszu QoLISSY

Tabela 91.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (wynik ogółem) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)	Self-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a		
n	24	13
Mean (SD)	11.44 (14.10)	3.34 (24.89)
Median	8.63	-1.74
25th, 75th percentile	2.78, 14.76	-4.38, 22.57
Min, Max	-7.3, 48.3	-49.7, 36.5

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 92.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena fizyczna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)	Self-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a		
n	24	14
Mean (SD)	15.49 (17.03)	6.01 (26.82)
Median	14.58	0.00
25th, 75th percentile	4.17, 22.92	-4.17, 20.83
Min, max	-12.5, 58.3	-58.3, 50.0

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 93.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena społeczna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)	Self-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a		
n	24	14
Mean (SD)	12.37 (18.12)	9.15 (23.85)
Median	9.38	10.94
25th, 75th percentile	4.69, 15.63	-6.25, 25.00
Min, Max	-15.6, 62.5	-40.6, 56.3

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 94.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena emocjonalna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)	Self-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a		
n	25	13
Mean (SD)	6.70 (14.23)	-3.47 (31.78)
Median	6.25	1.79
25th, 75th percentile	0.00, 12.50	-12.50, 21.87
Min, Max	-21.9, 40.6	-68.8, 31.3

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 95.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena radzenia sobie) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)	Self-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a		
n	22	14
Mean (SD)	6.29 (22.26)	1.75 (17.52)
Median	2.50	2.22
25th, 75th percentile	-5.00, 12.50	-10.00, 12.50
Min, Max	-27.5, 55.0	-27.5, 30.0

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 96.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena przekonania na temat wzrostu) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)	Self-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a		
n	24	14
Mean (SD)	9.38 (25.60)	5.80 (31.91)
Median	12.50	6.25
25th, 75th percentile	-6.25, 25.00	-18.75, 25.00
Min, Max	-37.5, 75.0	-43.8, 56.3

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 97.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena wpływu na rodziców) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a	
n	25
Mean (SD)	9.40 (18.59)
Median	10.00
25th, 75th percentile	-5.00, 22.50
Min, Max	-22.5, 47.5

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

Tabela 98.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena przyszłości) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji

	Caregiver-reported (N=119)
Change from baseline to year 4.5 (week 234) ^a	
n	24
Mean (SD)	8.13 (24.44)
Median	2.50
25th, 75th percentile	-7.50, 25.00
Min, Max	-35.0, 70.0

^a Change from baseline was based on the participants with available measurements at both time points.

Źródło: Savarirayan 2024_brief report_suppl

17.5. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne

Tabela 99
Trwające badania kliniczne dla wosorytydu w populacji docelowej³⁵

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomized, Controlled, Open-label Clinical Trial With an Open-label Extension to Investigate the Safety of Vosoritide in Infants and Young Children With Achondroplasia at Risk of Requiring Cervicomedullary Decompression Surgery</i>	ClinicalTrials: NCT04554940 EudraCT Number: 2020-001055-40	Trwające, nierekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Badanie 111-209, randomizowane, fazy II, otwarte	Badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania WOS u niemowląt i małych dzieci z achondroplazją, u których istnieje zwiększone ryzyko konieczności przeprowadzenia operacji dekompresji rdzenia kręgowego szyjnego.	10 października 2020	grudzień 2027
<i>A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia</i>	ClinicalTrials: NCT03989947 EudraCT Number: 2018-004364-66	Trwające, nierekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Badanie 111-208, eksperymentalne, fazy II, otwarte ³⁶	Badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność WOS u dzieci z achondroplazją do czasu osiągnięcia przez chorych wzrostu zbliżonego do dorosłego.	12 czerwca 2019	grudzień 2026

³⁵ nie odnaleziono badań zakończonych, nieopublikowanych

³⁶ badanie 111-208 stanowi długoterminowe przedłużenie badania 111-206; w niniejszym raporcie uwzględniono dostępne wyniki z trwającego badania 111-208

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia</i>	ClinicalTrials: NCT03424018 EudraCT Number: 2017-002404-28	Trwające, nierekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Badanie 111-302, eksperymentalne, fazy III, otwarte ³⁷	Badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność WOS jako opcji terapeutycznej w leczeniu dzieci z achondroplazją	12 grudnia 2017	czerwiec 2031
<i>A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia</i>	ClinicalTrials: NCT02724228 EudraCT Number: 2015-004004-30	Trwające, nierekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Badanie 111-205, eksperymentalne, fazy II, otwarte ³⁸	Badanie oceniające długoterminowe bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność WOS u dzieci z achondroplazją	26 stycznia 2016	luty 2028

Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2024 r.

³⁷ badanie 111-302 stanowi długoterminowe przedłużenie badania 111-301; w niniejszym raporcie uwzględniono dostępne wyniki z trwającego badania 111-302

³⁸ badanie 111-205 stanowi długoterminowe przedłużenie badania 111-202; w niniejszym raporcie uwzględniono dostępne wyniki z trwającego badania 111-205

17.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 100.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(achondroplasia OR achondroplasy OR achondrosis OR SADDAN OR "Skeleton-Skin-Brain" OR "Skeleton Skin Brain")	3 263	2 867	66
#2	(vosoritide OR Voxzogo OR BMN111 OR "BMN 111")	59	144 [^]	33
#3	#1 AND #2	54	120	31
#4	[embase]/lim	n/d	74	n/d

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (30)

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 28.10.2024 r.

17.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 101.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	vosoritide	9
	Voxzogo	16
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	vosoritide	1
	Voxzogo	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) https://www.vigiaccess.org/	Voxzogo	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	vosoritide	18
	Voxzogo	13
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	vosoritide OR Voxzogo	13

Baza	Strategia	Wynik
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	vosoritide OR Voxzogo	7
URPLWMPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl/	Wosorotydy	2
	Voxzogo	2

Data wyszukiwania: 29.10.2024 r.

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

17.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 102.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Murton 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przeгляд systematyczny o niskiej jakości	Medline i Embase (via Ovid); the University of York Centre for Reviews and Dissemination; the International Health Technology Assessment Database; the Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych i strony internetowe organizacji HTA oraz ekonomicznych i materiały konferencyjne od 2018 r. (<i>Annual Genetics Meetings, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Endocrine Society Conferences, European Society for Paediatric Endocrinology and International</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa metod stosowanych w leczeniu achondroplazji oraz zidentyfikowanie danych dotyczących oceny jakości życia (HRQoL) chorych. W ramach SLR poszukiwano również danych dotyczących wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, kosztów i oceny ekonomicznej w przypadku achondroplazji.	Do przeglądu systematycznego w części klinicznej włączono 53 publikacje dotyczące 40 badań, w tym 3 badania RCT. Cztery włączone badania dotyczyły skuteczności klinicznej wosorytydu u dzieci z achondroplazją w wieku ≥ 5 lat. Do przeglądu systematycznego w części ekonomicznej włączono 27 publikacji dotyczących 21 badań, w tym 18 badań oceniających jakość życia chorych z achondroplazją. Autorzy przeglądu podkreślają, że opcje leczenia achondroplazji są obecnie ograniczone. W ramach oceny skuteczności terapii stosowanych w achondroplazji korzystny wpływ na zmianę wzrostu odnotowano dla wszystkich zidentyfikowanych interwencji. Autorzy przeglądu podkreślają, że wosorytyd cechuje się mechanizmem działania ukierunkowanym na przyczynę leżącą u podstaw achondroplazji. Stosowanie wosorytydu wiązało się z korzystnym wpływem na wzrost i wydłużanie kończyn. U chorych stosujących wosorytyd obserwowano poprawę AGV. Ponadto skuteczność wosorytydu utrzymywała się do 5 lat, wskazując tym samym na kumulację korzyści wynikających ze stosowania terapii. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania wosorytydu zaliczono reakcje związane

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p><i>Conference on Children's Bone Health</i>³⁹.</p> <p>Data przeszukania baz: do czerwiec 2021 r.</p>		<p>z podaniem leku. Większość obserwowanych AE miała nasilenie łagodne.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślili, że achondroplazja stanowi znaczne obciążenie pod względem jakości życia dla chorych oraz ich rodzin. Obecnie nie jest możliwe ocenienie korzyści wynikających ze stosowanego leczenia w odniesieniu do jakości życia ze względu na ograniczone dostępne dane.</p>

³⁹ Aby zidentyfikować wytyczne dotyczące leczenia i postępowania klinicznego w przypadku achondroplazji i innych schorzeń niskorosłościowych, przeprowadzono ukierunkowane wyszukiwania w Google, PubMed, the International Guidelines Library, Evidence Search, GuidelineCentral.com, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali and Haute Autorite' de Sante'

17.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 103.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

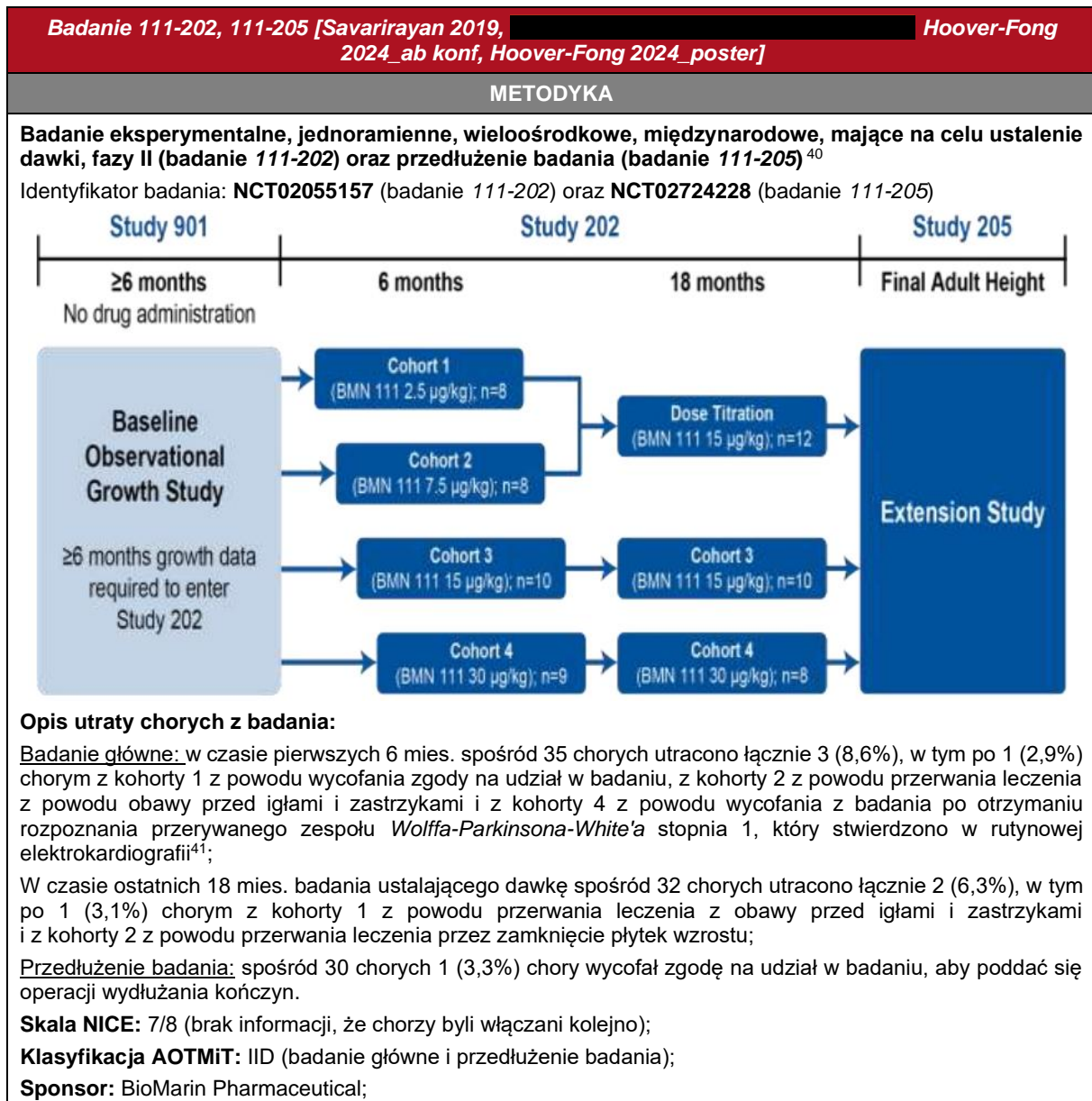
Domena*		Publikacja
		Murton 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK

Domena*		Publikacja
		<i>Murton 2023</i>
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <u>publication bias</u>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

17.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

17.10.1. Badanie 111-202, 111-205



⁴⁰ długoterminowe przedłużenie badania rozpoczęło się przed zarejestrowaniem go na stronie *ClinicalTrials.gov* ze względów administracyjnych. Przed rejestracją do badania włączono łącznie 2 z 30 chorych

⁴¹ u tego chorego nie występowały żadne powiązane objawy kliniczne i w czasie badania chory pozostał bezobjawowy, bez epizodów częstoskurczu nadkomorowego

Badanie 111-202, 111-205 [Savarirayan 2019, Hoover-Fong 2024_ab konf, Hoover-Fong 2024_poster]

Liczba ośrodków:

Badanie główne: 9 w 4 krajach (6 w Stanach Zjednoczonych i po jednym w Australii, Francji i Wielkiej Brytanii);

Przedłużenie badania: b/d.

Okres obserwacji:

Badanie główne: 24 mies., *badanie* ustalające dawkę prowadzono od stycznia 2014 r. do października 2017 r.;

Przedłużenie badania: mediana okresu obserwacji w publikacji *Savarirayan 2019* wyniosła 42 mies. (zakres: 0,3; 0,52)⁴²;

Analiza statystyczna: szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w rozdziale 3.9.

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Badanie główne:

- wiek 5-14 r.ż.;
- potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji;
- ukończone co najmniej 6 mies. badania obserwacyjnego, w którym ustalono wyjściową roczną szybkość wzrostu chorych (*badanie 901, NCT01603095*).

Przedłużenie badania:

- ukończenie 24-mies. badania 111-202.

Kryteria wykluczenia:

Badanie główne:

- zrosnięte płytki wzrostu.

Przedłużenie badania:

- b/d.

Dane demograficzne z badania 111-202^{^^^}

Parametr		WOS			
		Kohorta 1 2,5 µg/kg	Kohorta 2 7,5 µg/kg	Kohorta 3 15,0 µg/kg	Kohorta 4 30,0 µg/kg
Liczba chorych		8	8	10	9
Mężczyźni, n (%)		3 (37,5)	5 (62,5)	4 (40,0)	4 (44,4)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	7,3 (1,6)	8,3 (2,2)	8,0 (1,6)	6,9 (1,2)
	Mediana (zakres)	7,0 (5;10)	9,5 (5;10)	8,0 (6;11)	7,0 (5;8)
Wiek, n (%) [lata]	Od 5 do <8	6 (75,0)	3 (37,5)	4 (40,0)	5 (55,6)
	Od 8 do <10	1 (12,5)	1 (12,5)	4 (40,0)	4 (44,4)
	Od 10 do ≤14	1 (12,5)	4 (50,0)	2 (20,0)	0 (0,0)
Rasa biała, n (%) [*]	Kaukaska	7 (87,5)	6 (75,0)	5 (50,0)	6 (66,7)
	Azjatycka	0 (0,0)	1 (12,5)	3 (30,0)	3 (33,3)
	Afroamerykanie	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Inna	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (10,0)	0 (0,0)

⁴² w publikacji uwzględniono dane do 11 lipca 2018 r.

Badanie 111-202, 111-205 [Savarirayan 2019, ██████████ Hoover-Fong 2024_ab konf, Hoover-Fong 2024_poster]						
Pochodzenie etniczne, n (%)*	Inne hiszpańskie niż lub latynoskie	8 (100,0)	8 (100,0)	9 (90,0)	7 (77,8)	
	Hiszpańskie lub latynoskie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (11,1)	
	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	
Stadium Tannera n (%)**	Rozwój owłosienia łonowego***	7 (100,0), N=7	8 (100,0), N=8	10 (100,0), N=10	9 (100,0), N=9	
	Rozwój piersi^	5 (100,0), N=5	3 (100,0), N=3	6 (100,0), N=6	5 (100,0), N=5	
	Rozwój narządów płciowych^^	2 (100,0), N=2	5 (100,0), N=5	4 (100,0), N=4	4 (100,0), N=4	
AGV, średnia (SD) [cm/rok]		3,90 (1,11)	2,89 (1,39)	4,04 (2,28)	4,39 (1,15)	
Z-score wzrostu do wieku, średnia (SD)		-5,69 (1,19)	-5,14 (0,85)	-4,61 (1,14)	-5,17 (0,70)	
INTERWENCJA						
<p>Interwencja badana: wosorytyd raz na dobę podawany podskórnie</p> <p><u>Badanie główne:</u></p> <p>W czasie pierwszych 6 mies.:</p> <p>Kohorta 1: 2,5 µg na kg mc.</p> <p>Kohorta 2: 7,5 µg na kg mc.</p> <p>Kohorta 3: 15,0 µg na kg mc.</p> <p>Kohorta 4: 30,0 µg na kg mc.</p> <p>W czasie 18 mies. po ukończeniu pierwszych 6 mies.</p> <p>Kohorta 1: 7,5 µg na kg mc., a następnie 15,0 µg na kg mc.</p> <p>Kohorta 2: 15,0 µg na kg mc.</p> <p>Kohorta 3: 15,0 µg na kg mc.</p> <p>Kohorta 4: 30,0 µg na kg mc.</p> <p><u>Przedłużenie badania:</u></p> <p>Kontynuacja wyznaczonej wcześniej dawki WOS 15,0 µg na kg mc. lub 30,0 µg na kg mc.</p>						
PUNKTY KOŃCOWE						
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana AGV względem wartości początkowych; • zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych; • zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy w stosunku do wartości początkowej; • zmiana cGMP po zastosowaniu pierwszej dawki WOS w stosunku do wartości początkowej i maksymalna zmiana względem wartości początkowej; • zmiana w różnicy między wiekiem kostnym i wiekiem chronologicznym w odniesieniu do wartości początkowej; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyczne punkty końcowe; • punkty końcowe dotyczące ciśnienia krwi i zmian w układzie sercowo-naczyniowym; • zdarzenia niepożądane występujące z częstością <5% w grupie wszystkich chorych; • wskaźnik wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego. 						

*rasa i pochodzenie etniczne zostały określone przez badaczy na podstawie szczegółowych pytań zadanych rodzicom lub opiekunom chorych dzieci w czasie rejestracji;

**stopnie w skali Tannera posiadają zakres od 1 do 5, przy czym wyższe stopnie wskazują na bardziej zaawansowany proces dojrzewania;

***rozwój owłosienia łonowego oceniono u wszystkich dzieci, z wyjątkiem jednego chłopca z kohorty 1;

^rozwój piersi oceniono u wszystkich dziewcząt;

^^rozwój narządów płciowych oceniono u wszystkich chłopców, z wyjątkiem jednego w kohorcie 1

^^^do przedłużenia badania (111-205) z badania 111-202 zakwalifikowało się z kohorty 1. (2,5 µg/kg → 15,0 µg/kg) i kohorty 2. (7,5 µg/kg → 15,0 µg/kg): 12 chorych, do kohorty 3. (15,0 µg/kg → 15,0 µg/kg): 10 chorych i do kohorty 4. (30,0 µg/kg → 30,0 µg/kg) 8 chorych.

17.10.2. Badanie 111-301, 111-302

Badanie 111-301, badanie 111-302 [Savarirayan 2020, Savarirayan 2021, Savarirayan 2024_ab konf, Savarirayan 2024_poster, Savarirayan 2024_a_ab konf, Savarirayan 2024_a_poster]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III (badanie 111-301) oraz przedłużenie badania (badanie 111-302)

W publikacji *Savarirayan 2021* przedstawiono dane dla otwartego przedłużenia badania 111-301, gdzie wszyscy chorzy zostali przydzieleni do grupy stosującej WOS.

Identyfikator badania: **NCT03197766** (badanie 111-301) oraz **NCT03424018** (badanie 111-302)

Opis metody randomizacji:

Badanie główne: tak, chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących wosorytyd i placebo przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi głosowej lub komputerowej ze stratyfikacją na podstawie płci oraz skali Tannera (stadium 1 vs. stadium >1). Do utworzenia listy randomizacyjnej wykorzystano system SAS w wersji 9.3 z blokiem o wielkości 4 w każdej warstwie. Przeprowadzono oddzielną randomizację dla siedmiu japońskich uczestników, aby zapewnić ich zrównoważony stosunek liczebności między ramionami leczenia.

Przedłużenie badania: n/d (chorzy pozostali w grupach, do których przydzielono ich na początku badania głównego).

Zaślepienie:

Badanie główne: tak, podwójne.

Przedłużenie badania: n/d (brak konieczności zaślepienia, gdyż wszyscy chorzy przyjmowali wosorytyd).

Opis metody zaślepienia:

Badanie główne: chorzy, badacze, opiekunowie wykonujący zastrzyki i osoby oceniające wyniki byli zamaskowani przed przypisaniem chorych do grup. Lista randomizacyjna została otrzymana przez grupę BioMarin Biometrics po ostatecznym zablokowaniu bazy danych. Niezależny komitet monitorujący dane co 6 mies. dokonywał przeglądu wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa.

Przedłużenie badania: n/d.

Opis utraty chorych z badania:

Badanie główne: tak, z 121 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 2 (1,7%) chorych z grupy WOS, w tym po 1 (0,8%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i zdarzeń niepożądanych.

Przedłużenie badania: b/d;

Skala Jadad (Badanie główne): 5/5;

Ocena RoB-2 (Badanie główne): niskie ryzyko;

Skala NICE (Przedłużenie badania): 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT (Badanie główne): tak, populacja FAS, która została uwzględniona w ramach analizy ITT, do oceny skuteczności włączono wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Klasyfikacja AOTMiT:

Badanie główne: IIA;

Przedłużenie badania: IID;

Sponsor: BioMarin Pharmaceutical;

Liczba ośrodków: 24 w 7 krajach (Australia, Hiszpania, Japonia, Niemcy, Stany Zjednoczone, Turcja, Wielka Brytania);

Badanie 111-301, badanie 111-302 [Savarirayan 2020, Savarirayan 2021, Savarirayan 2024_ab konf, Savarirayan 2024_poster, Savarirayan 2024_a_ab konf, Savarirayan 2024_a_poster]

Okres obserwacji:

Badanie główne: 52 tyg. Baza danych została zablokowana 5 grudnia 2019 roku;

Przedłużenie badania: data odcięcia danych w publikacji *Savarirayan 2021* to 2 listopada 2020 r. (uczestnicy ukończyli 1 rok przedłużenia badania, co oznacza łączny czas badania WOS wynoszący 2 lata dla grupy początkowo zrandomizowanej do interwencji badanej i 1 rok dla grupy początkowo zrandomizowanej do grupy kontrolnej)⁴³;

Analiza statystyczna: szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w rozdziale 3.9;

Podejście do testowania hipotezy:

Badanie główne: *superiority*;

Przedłużenie badania: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Badanie główne:

- wiek 5-18 r.ż.;
- potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji;
- ukończone co najmniej 6 mies. wstępnego badania obserwacyjnego wzrostu (badanie 111-901);
- ambulatoryjne leczenie.

Przedłużenie badania:

- ukończenie 52-tyg. badania 111-301.

Kryteria wykluczenia:

Badanie główne:

- radiologiczne objawy zaniku płytek wzrostu;
- planowana operacja kości;
- ciężki nieleczony bezdech senny;
- schorzenia lub zabiegi wpływające na wzrost.

Przedłużenie badania:

- b/d.

Dane demograficzne⁴⁴

Parametr	Grupa badana (WOS)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	60	61
Mężczyźni, n (%)	31 (51,7)	33 (54,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	8,35 (2,43)	9,06 (2,47)
Rasa biała, n (%)	45 (75,0)	41 (67,2)
Pochodzenie etniczne inne niż hiszpańskie lub latynoskie, n (%)	59 (98,3)	55 (90,2)
AGV [cm/rok]	Średnia (SD)	4,26 (1,53)
	Mediana (zakres)	4,14 (-0,1; 6,9)
		4,06 (1,20)
		4,13 (1,5; 6,7)

⁴³ oceny średniej rocznej szybkości wzrostu zakończono w 104. tyg. po randomizacji

⁴⁴ do badania 111-302 włączono 119 chorych, w tym 58 chorych z grupy WOS i 61 chorych z grupy PLC uczestniczących w podwójnie zaślepionym badaniu 111-301, dane demograficzne w przedłużeniu badania powinny być zbliżone do danych demograficznych z badania głównego, gdyż grupy chorych nie uległy zmianie w czasie przedłużenia badania

Badanie 111-301, badanie 111-302 [Savarirayan 2020, Savarirayan 2021, ██████████ Savarirayan 2024_ab konf, Savarirayan 2024_poster, Savarirayan 2024_a_ab konf, Savarirayan 2024_a_poster]			
	Centyle (25; 75)	3,10; 5,47	3,40; 4,86
Z-score wzrostu do wieku	Średnia (SD)	-5,13 (1,11)	-5,14 (1,07)
	Mediana (zakres)	-5,27 (-7,7; -1,1)	-5,15 (-7,9; -2,7)
	Centyle (25; 75)	-5,93; -4,39	-5,78; -4,44
Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego	Średnia (SD)	1,98 (0,20)	2,01 (0,21)
	Mediana (zakres)	2,01 (1,3; 2,3)	1,99 (1,5; 2,6)
	Centyle (25; 75)	1,89; 2,13	1,90; 2,12
Wzrost	Średnia (SD)	100,20 (11,90)	102,94 (10,98)
	Mediana (zakres)	98,58 (80,1; 136,8)	104,63 (79,9; 129,3)
	Centyle (25; 75)	90,82; 105,68	94,10; 111,47
INTERWENCJA			
<u>Badanie główne:</u>			
Interwencja badana: wosorytyd w dawce 15 µg/ kg mc. raz dziennie podawany podskórnie z rotacją miejsca wstrzyknięcia.			
Interwencja kontrolna: placebo raz dziennie podawane podskórnie z rotacją miejsca wstrzyknięcia.			
Wosorytyd i placebo początkowo podawano w ośrodku przez personel. Jeśli chorzy dobrze tolerowali leczenie i określone kryteria zostały spełnione, przeszkoleni opiekunowie byli upoważnieni do podawania leku w domu.			
Leczenie towarzyszące: dozwolone było stosowanie leczenia towarzyszącego, o ile przepisane leki nie były zabronione przez protokół. W nagłych przypadkach wszelkie potrzebne leki mogły być przepisywane bez uprzedniej zgody, ale monitor medyczny musiał zostać powiadomiony o stosowaniu wszelkich przeciwwskazanych leków natychmiast po ich zastosowaniu. Wszelkie leki towarzyszące dodane lub odstawione w czasie badania były odnotowywane w elektronicznej karcie obserwacji (eCRF).			
<u>Przedłużenie badania:</u>			
Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali wosorytyd w dawce 15 µg/kg mc. raz dziennie podawany podskórnie			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • zmiana AGV względem wartości początkowych; • zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych; • zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych; • zmiana wzrostu względem wartości początkowych; • zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL, QoLISSY i WeeFIM względem wartości początkowych; • zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy w stosunku do wartości początkowej; • zmiana wieku kostnego względem wartości początkowych; • zmiana w różnicy między wiekiem kostnym i wiekiem chronologicznym w odniesieniu do wartości początkowych; • profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • zmiana ciśnienia krwi oraz zmian w układzie sercowo-naczyniowym; • wyniki dot. TEAE występujących z częstością <5,0% chorych w grupie zrandomizowanych do leczenia WOS (Savarirayan 2020) oraz występujących z częstością <5,0% w grupie wszystkich chorych otrzymujących WOS (Savarirayan 2024). • punkty końcowe dot. farmakokinetyki; • wskaźnik wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego. 			

17.10.3. Badanie 111-206, 111-208

Badanie 111-206, Badanie 111-208 [Savarirayan 2024, Savarirayan 2024_b_poster, Savarirayan 2024_b_ab konf]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy II (badanie 111-206) oraz przedłużenie badania (badanie 111-208)

Identyfikator badania: NCT03583697 (badanie 111-206) oraz NCT03989947 (badanie 111-208);

Opis metody randomizacji:

Badanie główne: tak, chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących wosorytyd i placebo przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi głosowej lub internetowego systemu SUVODA ze stratyfikacją na podstawie wieku (≥ 24 do < 36 mies. i ≥ 36 do < 60 mies. w kohorcie 1; 6 do < 15 mies. i ≥ 15 do < 24 mies. w kohorcie 2; brak stratyfikacji wiekowej w kohorcie 3). Lista randomizacyjna została utworzona za pomocą oprogramowania FlexRandomizer, przy użyciu bloku o wielkości cztery zastosowanego w każdej warstwie wiekowej. Celem spełnienia wymagań rejestracyjnych w Japonii, wśród chorych z tego kraju przeprowadzono oddzielną randomizację, aby zapewnić, że około połowa japońskich uczestników zostanie przydzielona do leczenia. Randomizację w Japonii przeprowadzono w ramach każdej kohorty, ale bez stratyfikacji wiekowej ze względu na małą liczbę uczestników.

Uczestnicy zostali włączeni do jednej z trzech kohort w zależności od wieku w czasie badania przesiewowego:

- 24-59 mies. (kohorta 1);
- 6-23 mies. (kohorta 2);
- 0-5 mies. (kohorta 3)⁴⁵.

Przedłużenie badania: n/d (chorzy pozostali w grupach, do których przydzielono ich na początku badania głównego).

Zaślepienie:

Badanie główne: tak, podwójne;

Przedłużenie badania: n/d (brak konieczności zaślepienia, gdyż wszyscy chorzy przyjmowali wosorytyd).

Opis metody zaślepienia:

Badanie główne: tak, placebo zostało zaprojektowane tak, aby było porównywalne pod względem wyglądu do produktu leczniczego i zawierało wszystkie składniki produktu leczniczego z wyjątkiem substancji leczniczej. Interwencję badaną lub placebo w celu zachowania zaślepienia oznaczono jedynie numerem badania i unikalnym numerem identyfikacyjnym. Niezależny zewnętrzny dostawca opracował harmonogram randomizacji, tak aby pracownicy firmy, która sponsorowała badanie oraz personel ośrodka badawczego byli zamaskowani przed przypisaniem do leczenia. Uczestnicy, badacze, opiekunowie podający zastrzyki i osoby oceniające dane byli również zamaskowani na przypisanie leczenia. Personel badawczy był również zaślepiiony pod względem danych dot. farmakokinetyki i parametrów laboratoryjnych.

Przedłużenie badania: n/d.

Opis utraty chorych z badania:

Badanie główne: tak, z badania utracono łącznie 2 (3,1%) z 64 zrandomizowanych chorych, w tym po 1 (1,6%) chorzy z grupy WOS w kohorcie 3 (z powodu zgonu początkowo zgłoszonego jako nagła śmierć łóżeczkowa, lecz później przekwalifikowanego na zgon z powodu znacznej choroby podstawowej) i z grupy PLC w kohorcie 2 (z powodu wycofania się z badania). U tych chorych nie dokonano oceny w 52. tyg.;

Przedłużenie badania: b/d.

Skala Jadad (Badanie główne): 5/5;

⁴⁵ chorzy w wieku od 0 do < 6 mies. musieli ukończyć co najmniej 3 mies. obserwacji przed rozpoczęciem leczenia. Chorzy mieli możliwość udziału w badaniu 111-901 lub 111-206 w zależności od wieku w momencie włączenia: niemowlęta w wieku ≥ 3 mies. i < 6 mies. (≥ 13 tyg. i < 26 tyg.) zostały włączone do badania 111-901 w celu 6-miesięcznej oceny wzrostu przed przystąpieniem do leczenia WOS w badaniu 111-206 w kohorcie 2, natomiast niemowlęta w wieku > 0 mies. i < 3 mies. (0 tyg. i < 13 tyg.) zostały włączone do badania 111-206 z 3-miesięczną oceną wzrostu przed rozpoczęciem leczenia WOS

Badanie 111-206, Badanie 111-208 [Savarirayan 2024, Savarirayan 2024_b_poster, Savarirayan 2024_b_ab konf]

Ocena RoB-2 (Badanie główne): umiarkowane ryzyko;

Skala NICE (Przedłużenie badania): 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT (Badanie główne): prawdopodobnie tak, analiza skuteczności obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji badanej lub placebo w ramach podwójnie zaślepionego badania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji w grupie 64 chorych poddanych randomizacji, 64 zostało uwzględnionych w analizie skuteczności, mimo że utracono z badania 2 chorych. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku lub placebo w ramach podwójnie zaślepionego badania (N=75);

Klasyfikacja AOTMiT:

Badanie główne: IIA;

Przedłużenie badania: IID;

Sponsor: BioMarin Pharmaceutical;

Liczba ośrodków: 16 (Australia, Japonia, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania);

Okres obserwacji:

Badanie główne: 52 tyg.;

Przedłużenie badania:

Analiza statystyczna: szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w rozdziale 3.9.

Podejście do testowania hipotezy:

Badanie główne: *superiority*;

Przedłużenie badania: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Badanie główne:

- wiek 3-59 mies.;
- potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji;
- początkowa roczna szybkość wzrostu.

Przedłużenie badania:

- ukończenie 52-tyg. badania 111-206.

Kryteria wykluczenia:

Badanie główne:

- inne niż achondroplazja przyczyny niskiego wzrostu;
- współistniejące zaburzenia endokrynologiczne;
- nieprawidłowa czynność lub rytm serca;
- ucisk rdzenia kręgowego szyjno-rdzeniowego;
- masę ciała <5 kg;
- planowane lub w wywiadzie operacje wydłużania kończyn;
- złamania kości długich w czasie 6 mies. przed włączeniem do badania.

Przedłużenie badania:

b/d.

Dane demograficzne⁴⁶

Parametr	Kohorta 1		Kohorta 2		Kohorta 3	
	WOS	PLC	WOS	PLC	WOS	PLC

⁴⁶ 73 chorych, którzy ukończyli badanie 111-206 zostało włączonych do przedłużenia 111-208. Spośród nich 31 przyjmowało uprzednio PLC, a 42 WOS. Wyniki przedstawiono tylko dla chorych zrandomizowanych

Badanie 111-206, Badanie 111-208 [Savarirayan 2024, ██████████ Savarirayan 2024_b_poster, Savarirayan 2024_b_ab konf]								
Liczba chorych		15	16	8	8	9	8	
Mężczyźni, n (%)		7 (46,7)	7 (43,8)	5 (62,5)	5 (62,5)	5 (55,6)	1 (12,5)	
Wiek, średnia (SD) [miesiące]		39,62 (10,11)	44,33 (11,54)	17,00 (5,79)	16,87 (6,21)	5,56 (0,44)	5,76 (0,59)	
Rasa, n (%)	Biała		8 (53,3)	13 (81,3)	6 (75,0)	6 (75,0)	7 (77,8)	6 (75,0)
	Azjatycka	Ogółem	6 (40,0)	3 (18,8)	2 (25,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	2 (25,0)
		Japońska	2 (13,3)	3 (18,8)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (11,1)	0 (0,0)
		Inna	4 (26,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Różnorodna		1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rdzenni Hawajczycy lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Pochodzenie etniczne hiszpańskie lub latynoskie, n (%)		1 (6,7)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (25,0)	
Z-score wzrostu do wieku, średnia (SD) ⁴⁷		-4,27 (0,81)	-5,13 (1,15)	-3,39 (0,84)	-4,21 (1,24)	-3,34 (1,02)	-2,65 (0,79)	
AGV, średnia (SD) [cm/rok]		4,74 (1,68)	4,20 (1,78)	11,51 (4,66)	10,55 (4,78)	21,19 (2,80)	19,45 (7,55)	
Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego, średnia (SD)		2,35 (0,17)	2,25 (0,19)	2,65 (0,3)	2,68 (0,33)	2,99 (0,47)	2,87 (0,21)	
ITQoL*, średnia (SD)	Ogólna ocena zdrowia		82,67 (17,71)	82,14 (15,90) /N=14	87,50 (13,36)	93,57 (8,02) /N=7	84,44 (15,50)	95,00 (7,75) /N=6
	Zdolności fizyczne		68,44 (31,25)	77,90 (21,07) /N=15	75,16 (16,95)	72,80 (26,89)	87,88 (10,79) /N=6	77,76 (18,51) /N=7
	Wyniki dotyczące wzrostu i rozwoju		77,00 (17,22)	76,17 (13,95) /N=15	71,56 (29,82)	82,50 (12,46)	83,61 (9,36)	85,49 (9,33)
WeeFIM II* - wynik całkowity, średnia (SD)		63,7 (29,5)	74,8 (20,4) /N=14	32,3 (13,1) /N=7	28,3 (13,5)	n/d**	n/d**	
BSID-III* - złożony wynik dla funkcji motorycznych [^] , średnia (SD)		82,6 (20,6) /N=9	84,1 (17,9) /N=9	80,1 (18,1)	79,0 (11,3)	71,1 (14,4)	76,4 (15,6)	

⁴⁷ wyniki Z-score wzrostu do wieku uzyskano przy użyciu danych referencyjnych (średnie i SD) dla dzieci o średnim wzroście, specyficznych dla wieku i płci, zgodnie z danymi *US Centers for Disease Control and Prevention*. W przypadku wzrostu użytego do obliczenia BMI, u uczestników w wieku poniżej 24 mies., długość ciała miała pierwszeństwo przed wzrostem w pozycji stojącej. U uczestników w wieku poniżej 24 mies. na początku badania i w wieku 24 mies. lub starszych w 52. tyg., długość ciała miała pierwszeństwo. Wyniki Z-score dla BMI uzyskano wyłącznie dla uczestników w wieku 24 mies. lub starszych

Badanie 111-206, Badanie 111-208 [Savarirayan 2024, ██████████ Savarirayan 2024_b_poster, Savarirayan 2024_b_ab konf]				
Parametr		Ogółem		
		WOS	PLC	
Liczba chorych		32	32	
Mężczyźni, n (%)		17 (53,1)	13 (40,6)	
Wiek, średnia (SD) [miesiące]		24,39 (16,83)	27,82 (19,25)	
Rasa, n (%)	Biała		21 (65,6)	
	Azjatycka	Ogółem	10 (31,3)	
		Japońska	4 (12,5)	
		Inna	6 (18,8)	
	Różnorodna		1 (3,1)	0 (0,0)
	Rdzenni Hawajczycy lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku		0 (0,0)	1 (3,1)
Pochodzenie etniczne hiszpańskie lub latynoskie, n (%)		3 (9,4)	3 (9,4)	
Z-score wzrostu do wieku, średnia (SD) ⁴⁸		-3,79 (0,97)	-4,28 (1,48)	
AGV, średnia (SD) [cm/rok]		11,06 (7,57)	9,60 (7,74)	
Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego, średnia (SD)		2,60 (0,41)	2,52 (0,36)	
INTERWENCJA				
<p>Badanie główne:</p> <p>Wosorytyd i placebo początkowo podawano w ośrodku przez personel. Jeśli chorzy dobrze tolerowali leczenie i określone kryteria zostały spełnione, przeszkoleni opiekunowie byli upoważnieni do podawania leku w domu.</p> <p>Interwencja badana: wosorytyd w dawce 15 µg/ kg mc. (dzieci w wieku od 24 do 59 mies.) lub 30 µg/ kg mc. (niemowlęta w wieku od 0 do 23 mies.) raz dziennie podawany podskórnie. Zaleca się podawanie wstrzyknięcia w różne miejsca (typowe obszary to ramię, udo, brzuch, pośladki) każdego dnia i nie wykorzystywanie tego samego miejsca przez 2 kolejne dni z rzędu;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo raz dziennie podawane podskórnie. Zaleca się podawanie wstrzyknięcia w różne miejsca (typowe obszary to ramię, udo, brzuch, pośladki) każdego dnia i nie wykorzystywanie tego samego miejsca przez 2 kolejne dni z rzędu.</p> <p>Leczenie towarzyszące: dozwolone było stosowanie leczenia towarzyszącego, o ile przepisane leki nie były zabronione przez protokół. W nagłych przypadkach wszelkie potrzebne leki mogły być przepisywane bez uprzedniej zgody, ale monitor medyczny musiał zostać powiadomiony o stosowaniu wszelkich przeciwwskazanych leków natychmiast po ich zastosowaniu. Wszelkie leki towarzyszące dodane lub odstawione w czasie badania były odnotowywane w elektronicznej karcie obserwacji (eCRF).</p>				

⁴⁸ wyniki Z-score wzrostu do wieku względem wieku uzyskano przy użyciu danych referencyjnych (średnie i SD) dla dzieci o średnim wzroście, specyficznych dla wieku i płci, zgodnie z danymi *US Centers for Disease Control and Prevention*. W przypadku wzrostu użytego do obliczenia BMI, u uczestników w wieku poniżej 24 mies., długość ciała miała pierwszeństwo przed wzrostem w pozycji stojącej. U uczestników w wieku poniżej 24 mies. na początku badania i w wieku 24 mies. lub starszych w 52. tyg., długość ciała miała pierwszeństwo. Wyniki Z-score wzrostu do wieku dla BMI uzyskano wyłącznie dla uczestników w wieku 24 mies. lub starszych

Badanie 111-206, Badanie 111-208 [Savarirayan 2024, Savarirayan 2024_b_poster, Savarirayan 2024_b_ab konf]

Przedłużenie badania:

Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali wosorytyd w dawce 15 µg/kg mc. raz dziennie podawany podskórnie

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zmiana AGV względem wartości początkowych;
- zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych;
- zmiana wzrostu względem wartości początkowych;
- zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych;
- zmiana we wskaźnikach wzrostu względem wartości początkowych;
- zmiana stężenia cGMP w osoczu w czasie pierwszych 250 min po podaniu WOS
- zmiana stężenia CXM w surowicy od 6 do 39 tyg.;
- zmiana we wskaźnikach związanych ze snem względem wartości początkowych;
- zmiana wyników rezonansu magnetycznego względem wartości początkowych;
- zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL, WeeFIM i BSID-III względem wartości początkowych;
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- zdarzenia niepożądane występujące z częstością <20% w grupie wszystkich chorych otrzymujących WOS;
- wyniki dotyczące ciśnienia krwi oraz zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

*BSID-III – skala Bayleya dla rozwoju niemowląt i małych dzieci, 3. edycja; ITQoL – kwestionariusz jakości życia niemowląt i małych dzieci; WeeFIM II – pomiar niezależności funkcjonalnej dla dzieci (wersja 6.4). W przypadku BSID-III i ITQoL wyższy wynik wskazuje na lepszy rozwój/jakość życia. W przypadku WeeFIM II wyższy wynik odzwierciedla wyższy poziom niezależności

**WeeFIM II jest zwalidowany tylko u dzieci w wieku od 6 mies. do 18 lat; dlatego uczestnicy kohorty 3, którzy byli młodsi⁴⁹ niż 6 mies., nie mieli wyników WeeFIM II na początku badania.

^Λw przypadku BSID-III wyniki złożone zostały przeskalowane do metryki ze średnią (SD): 100 (15), zakres od 40 do 160

17.10.4. Badanie Cormier-Daire 2023

Badanie Cormier Daire 2023 (Cormier-Daire 2023_poster)

METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wielośrodkowe

Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych w ramach czasowej rejestracji do użytku (ATUc) zatwierdzonej przez francuską krajową agencję bezpieczeństwa leków oraz produktów leczniczych 24 czerwca 2021 r. (23 chorych).

Następnie po zarejestrowaniu WOS przez EMA (26 sierpnia 2021 r.), ATUc została przekształcona na zezwolenie na wczesny dostęp do wprowadzenia do obrotu (AP2) za zgodą HAS w grudniu 2021 r. (34 chorych).

Identyfikator badania: b/d.

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego (14 chorych ominęło łącznie 43 dawki leku);

Skala NICE: ze względu na brak publikacji pełnotekstowej niemożliwe jest przeprowadzenie pełnej oceny jakości badania;

Klasyfikacja AOTMiT: n/d;

Sponsor: b/d;

⁴⁹ W publikacji opisano, iż uczestnicy kohorty 3, którzy byli starsi niż 6 mies., nie mieli wyników WeeFIM II na początku badania – najprawdopodobniej jest to błąd i opis ten dot. osób młodszych niż 6 mies.

Badanie Cormier Daire 2023 (Cormier-Daire 2023_poster)

Liczba ośrodków: 6 (Francja);
Okres obserwacji: średni okres ekspozycji na lek: 277,5 dnia (SD: 146,24), a 38,6% chorych było leczonych przez 12 mies.;
Maksymalny czas trwania leczenia dla 57 chorych wyniósł 14,5 mies. (443 dni);
Okres zbierania danych: 24.06.2021 r. – 13.12.2022 r.
Analiza statystyczna: b/d;
Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznanie ACH;
- wiek ≥ 5 lat;
- niezamknięte nasady kości długich;
- pierwszeństwo włączenia mieli starsi chorzy (zgodnie z opinią ekspertów od ACH we Francji).

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr		WOS 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.	
		Chorzy ogółem	Chorzy leczeni 12 mies.
Liczba chorych		57	22
Mężczyźni, n (%)		29 (50,9)	10 (45,5)
Wiek w chwili podania pierwszej dawki leku [lata]	Średnia (SD)	8,6 (2,0)	9,5 (1,9)
	Z-score wzrostu do wieku, średnia (SD)		
	Chorzy ogółem	-5,1 (1,04)	-5,0 (0,91)
	Dziewczynki	-5,0 (0,96)	-4,9 (0,75)
	Chłopcy	-5,2 (1,11)	-5,1 (1,11)
Stadium Tannera, n (%)	I	31 (54,4)	13 (59,1)
	II	2 (3,5)	0 (0,0)
	Brak danych	24 (42,1)	9 (40,9)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Wosorytyd w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę, podawany s.c.
Skumulowana ekspozycja na WOS wyniosła 15 817 dni, a zakres: 32 do 443 dni.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe włączone do analizy:

- średnia AGV;
- zmiana wzrostu względem wartości początkowej;
- zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe wykluczone z analizy:

- brak

17.10.5. Badanie Kunkel 2023

Badanie Kunkel 2023 (Kunkel 2023_ab konf)

METODYKA

Badanie Kunkel 2023 (Kunkel 2023_ab konf)
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych na achondroplazję pochodzących z rejestru CrescNet® zbierającego dane na temat rzeczywistej praktyki klinicznej przez Uniwersytet Lipski (Niemcy);

Do leczenia wosorytydem włączono 85 chorych z 259 chorych z ACH.

Identyfikator badania: b/d.

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Skala NICE: wykonanie wiarygodnej oceny nie jest możliwe ze względu na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej;

Klasyfikacja AOTMiT: n/d;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: rejestr prowadzony jest przez 16 ośrodków w Niemczech, przy czym nie wiadomo z ilu ośrodków zakwalifikowano chorych do leczenia WOS;

Okres obserwacji: okres leczenia wynosił 1,23 roku (SD: 0,75);

Analiza statystyczna: b/d;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- b/d.;

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr	WOS
Liczba chorych	85
Mężczyźni, n (%)	b/d
Wiek, średnia (SD) [lata]	6,92 (3,54)
Z-score wzrostu do wieku, średnia (SD)	b/d
Stadium Tannera, n (%)	1
	2

INTERWENCJA
Interwencja badana:

Wosorytyd

W publikacji nie podano dawkowania WOS. Z uwagi na obserwacyjny charakter badania RWE można przypuszczać, iż dawkowanie było zgodne z ChPL.

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe włączone do analizy:

- zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* względem wartości początkowych.

Punkty końcowe wykluczone z analizy:

- brak.

17.10.6. Badanie Allegri 2024

Badanie Allegri 2024 (Allegri 2024_ab konf)
METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe

Badanie Allegri 2024 (Allegri 2024_ab konf)

Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych na achondroplazję, którzy rozpoczęli terapię wosorytydem na Oddziale Endokrynologii Dziecięcej w Instytucie Giannina Gaslini we Włoszech między grudniem 2022 r. a lutym 2024 r.

Identyfikator badania: b/d.

Opis utraty chorych z badania: Spośród 38 chorych leczonych z ACH leczonych wosorytydem, do badania włączono 30 chorych (3 chorych nie zostało włączonych do badania z powodu trudności w uzyskaniu dokładnych pomiarów antropometrycznych w czasie jednoczesnej operacji wydłużania kończyn oraz 5 chorych nie zostało włączonych do badania z powodu okresu obserwacji wynoszącego < 6 mies.);

Skala NICE: wykonanie wiarygodnej oceny nie jest możliwe ze względu na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej;

Klasyfikacja AOTMiT: n/d;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Instytut Giannina Gaslini we Włoszech);

Okres obserwacji: do badania włączano chorych z co najmniej 6 mies. okresem obserwacji w czasie leczenia WOS;

Analiza statystyczna: p-wartość obliczono za pomocą testu Wilcoxona dla par obserwacji;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji;
- otwarte nasady kości potwierdzone za pomocą badania RTG dłoni;
- wiek od ≥ 2 r.ż. do < 14 r.ż.;
- ukończone co najmniej 6 mies. leczenia wosorytydem w Instytucie Giannina Gaslini w okresie od grudnia 2022 r. do lutego 2024 r.;

Kryteria wykluczenia:

- <6 mies. leczenia wosorytydem w Instytucie Giannina Gaslini w okresie od grudnia 2022 r. do lutego 2024 r.

Dane demograficzne

Parametr	WOS	
Liczba chorych	30	
Mężczyźni, n (%)	14 (46,7)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	8,9 (7,1; 10,1)	
Stadium Tannera w momencie przystąpienia do badania, n (%)	I-I/II	26 (86,7)
	II-II/III	4 (13,3)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Wosorytyd w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę, podawany s.c.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe włączone do analizy:

- wzrost-SDS
- wzrost w pozycji siedzącej/stojącej;
- obwód głowy-SDS;
- masa ciała-SDS;
- proporcja górnego segmentu ciała do dolnego;
- zdarzenia niepożądane.

Punkty końcowe wykluczone z analizy:

- brak.

*w badaniu *Allegri 2024* nie doprecyzowano ile trwał ostatni okres obserwacji (w abstrakcie konferencyjnym podane jedynie informacje, że oceny były przeprowadzane w 3, 6 i 12 mies. leczenia wosorytydem)

17.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 104.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 105.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 106.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 107.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 108.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	

3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	* (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	* (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 109.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	* (max. ****)
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ****)

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 110.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie
		1	2	3	4	5	6	7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
<p>Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)</p>								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<p><i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?</p>							
2.4	<p><i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i></p> <p>Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?</p>							
2.5	<p><i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?</p>							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. risk of bias in measurement of the outcome)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 111.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

17.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 112.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 113.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

17.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 114.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 4, 5, 8, 9, 10
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 17.6 i 17.7
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 17.10
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 17.10
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 17.10
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 17.10
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 17.10
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 3.6.2.1
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 17.10
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 17.10
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 13.1

18. Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICOS	27
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	36
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	40
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań 111-301 i 111-206 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	56
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	60
Tabela 6. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-301	68
Tabela 7. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-302	68
Tabela 8. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych * w badaniu 111-301	70
Tabela 9. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* względem wartości początkowych w badaniu 111-302	71
Tabela 10. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-301	73
Tabela 11. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-302	74
Tabela 12. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-301	75
Tabela 13. Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych w badaniu 111-301	76

Tabela 14. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych w badaniu 111-301*.....	79
Tabela 15. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena fizycznej oraz społecznej jakości życia) względem wartości początkowych w badaniu 111-302.....	80
Tabela 16. Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM względem wartości początkowych w badaniu 111-301*.....	82
Tabela 17. Zmiana wieku kostnego względem wartości początkowych w badaniu 111-302.....	84
Tabela 18. Zmiana w różnicy między wiekiem kostnym i wiekiem chronologicznym względem wartości początkowych w badaniu 111-302.....	85
Tabela 19. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowej w badaniu 111-206.....	89
Tabela 20. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w badaniu 111-208.....	90
Tabela 21. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	92
Tabela 22. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-208.....	94
Tabela 23. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	95
Tabela 24. Procentowa zmiana wzrostu chorych z achondroplazją w odniesieniu do zdrowej populacji w badaniu 111-206.....	96
Tabela 25. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-208.....	97
Tabela 26. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	99

Tabela 27. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-208.....	100
Tabela 28. Zmiana we wskaźnikach wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	101
Tabela 29. Zmiana we wskaźnikach związanych ze snem względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	106
Tabela 30. Zmiana wyników rezonansu magnetycznego względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	109
Tabela 31. Zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	114
Tabela 32. Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM II względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	115
Tabela 33. Zmiana wyniku w kwestionariuszu BSID-III względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	115
Tabela 34. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	118
Tabela 35. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* względem wartości początkowych w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	119
Tabela 36. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	122
Tabela 37. Zmiana w różnicy między wiekiem kostnym i wiekiem chronologicznym w odniesieniu do wartości początkowej w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	124
Tabela 38. Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) w badaniu <i>Cormier-Daire 2023</i>	127
Tabela 39. Zmiana wzrostu względem wartości początkowej w badaniu <i>Cormier-Daire 2023</i>	128
Tabela 40. Wzrost w pozycji stojącej/siedzącej w badaniu <i>Allegri 2024</i>	128

Tabela 41. Zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w badaniu <i>Cormier-Daire 2023</i>	129
Tabela 42. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* względem wartości początkowych w badaniu <i>Kunkel 2023</i>	130
Tabela 43. Wartość wzrostu-SDS w badaniu <i>Allegri 2024</i>	131
Tabela 44. Wartość proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w badaniu <i>Allegri 2024</i>	131
Tabela 45. Wartość masy ciała-SDS w badaniu <i>Allegri 2024</i>	132
Tabela 46. Wartość obwodu głowy-SDS w badaniu <i>Allegri 2024</i>	132
Tabela 47. Podsumowanie źródeł danych opisujących naturalny przebieg choroby	136
Tabela 48. Podsumowanie danych dla populacji włączonej do analizy skuteczności.....	139
Tabela 49. Porównanie średniego wzrostu (cm) w populacji z badania <i>CLARITY</i> z populacją z badań obserwacyjnych i/lub placebo oraz badania <i>Merker 2018</i> z uwzględnieniem podziału według płci i wieku.....	141
Tabela 50. Podsumowanie przeprowadzonych analiz porównawczych dla chorych z badania 111-206/208	147
Tabela 51. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu <i>111-301/302</i> w porównaniu z chorymi nieleczonymi w badaniu <i>111-901/301</i> w czasie 104 tyg.	155
Tabela 52. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS w porównaniu z chorymi nieleczonymi (grupa AchNH oraz OBS/PLC) – analiza podłużna	158
Tabela 53. Różnica w wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku między grupą chorych leczonych WOS a grupą chorych nieleczonych (grupa AchNH oraz OBS/PLC) – analiza przekrojowa	160

Tabela 54. Zmiana wartości AGV względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS w porównaniu z chorymi nieleczonymi (grupa AchNH) – analiza podłużna	167
Tabela 55. Procentowa zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu u dzieci zdrowych względem wartości początkowych – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniu 111-208	168
Tabela 56. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS w porównaniu z chorymi nieleczonymi (grupa AchNH oraz OBS/PLC) – analiza podłużna	170
Tabela 57. Różnica w zmianie wzrostu między grupą chorych leczonych WOS a grupą chorych nieleczonych (grupa AchNH oraz OBS/PLC) – analiza przekrojowa.....	172
Tabela 58. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS w porównaniu z chorymi nieleczonymi (grupa OBS/PLC) – analiza podłużna.....	178
Tabela 59. Różnica w wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego między grupą chorych leczonych WOS a grupą chorych nieleczonych (grupa OBS/PLC) – analiza przekrojowa	179
Tabela 60. Częstość występowania zgonów w badaniu 111-301	186
Tabela 61. Częstość występowania zgonów w badaniu 111-301 oraz 111-302.....	186
Tabela 62. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-301*	188
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-301*	189
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-301 oraz 111-302	189

Tabela 65. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu 111-301*	190
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-301*	191
Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE specjalnego zainteresowania AESI w badaniu 111-301 oraz 111-302.....	191
Tabela 68. Częstość występowania TEAE* ($\geq 5,0\%$ chorych w grupie WOS) w badaniu 111-301	193
Tabela 69. Częstość występowania TEAE* ($\geq 5,0\%$ chorych w grupie WOS) według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-301..	196
Tabela 70. Częstość występowania TEAE w badaniu 111-301 oraz 111-302.....	197
Tabela 71. Częstość występowania przeciwciał przeciwciekowych i neutralizujących w surowicy w badaniu 111-301	199
Tabela 72. Częstość występowania zgonów w badaniu 111-206	201
Tabela 73. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych* w badaniu 111-206	202
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję* w badaniu 111-206	202
Tabela 75. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-208..	203
Tabela 76. Częstość występowania AESI* w badaniu 111-206	204
Tabela 77. Częstość występowania TEAE ($\geq 5,0\%$ chorych ogółem) w badaniu 111-206 ..	206
Tabela 78. Częstość występowania TEAE według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję* w badaniu 111-206	210

Tabela 79. Częstość występowania TEAE według współczynnika zdarzeń skorygowanego o ekspozycję w badaniu 111-208.....	213
Tabela 80. Częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych i neutralizujących w surowicy w badaniu 111-206.....	214
Tabela 81. Częstość występowania zgonów w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	216
Tabela 82. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	217
Tabela 83. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	217
Tabela 84. Częstość występowania TEAE w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	218
Tabela 85. Częstość występowania TEAE ($\geq 20\%$ chorych w całej badanej populacji)* w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	219
Tabela 86. Częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych i neutralizujących w surowicy w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	220
Tabela 87. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>Cormier-Daire 2023</i>	222
Tabela 88. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych wosorytydem.....	227
Tabela 89. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych wosorytydem.....	231
Tabela 90. Zmiana wartości AGV względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych WOS w porównaniu z chorymi nieleczonymi (grupa AchNH) – analiza podłużna.....	252
Tabela 91. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (wynik ogółem) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji.....	257

Tabela 92. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena fizyczna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji	258
Tabela 93. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena społeczna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji	258
Tabela 94. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena emocjonalna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji	258
Tabela 95. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena radzenia sobie) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji	259
Tabela 96. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena przekonania na temat wzrostu) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji.....	259
Tabela 97. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena wpływu na rodziców) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji	259
Tabela 98. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (domena przyszłości) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 w 4,5-letnim okresie obserwacji	260
Tabela 99 Trwające badania kliniczne dla wosorytydu w populacji docelowej	261
Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	263
Tabela 101. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	263
Tabela 102. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	265
Tabela 103. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	267

Tabela 104. Kryteria Cook.....	283
Tabela 105. Skala AMSTAR 2.....	283
Tabela 106. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	284
Tabela 107. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	285
Tabela 108. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	285
Tabela 109. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	286
Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	287
Tabela 111. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	292
Tabela 112. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	292
Tabela 113. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	293
Tabela 114. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	293

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	31
Rysunek 2. Program badań klinicznych nad WOS.....	33
Rysunek 3. Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) w czasie 104 tyg. na podstawie obserwowanych danych w badaniu 111-302*	69
Rysunek 4. Średnia (SD) wartość wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w czasie ostatnich 24 mies. w badaniu 111-901 oraz w badaniu 111-301 i 111- 302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)*	72
Rysunek 5. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w czasie ostatnich 24 mies. w badaniu 111-901 oraz w badaniu 111-301 i 111-302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	75
Rysunek 6. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (wyniki raportowane przez opiekuna) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	81
Rysunek 7. Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY (wyniki raportowane samodzielnie) względem wartości początkowych w badaniu 111-302 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	81
Rysunek 8. Zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy względem wartości początkowej w badaniu 111-301	83
Rysunek 9. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w badaniu 111-206	90
Rysunek 10. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w badaniu 111-206	93
Rysunek 11. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych w badaniu 111-206 ..	96

Rysunek 12. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	100
Rysunek 13. Zmiana stężenia cGMP w osoczu w czasie pierwszych 250 min po podaniu WOS w badaniu 111-206.....	104
Rysunek 14. Zmiana stężenia CXM w surowicy od 6 do 39 tyg. w badaniu 111-206 ...	105
Rysunek 15. Zmiana objętości twarzoczaszki, zatok oraz powierzchni otworu wielkiego względem wartości początkowych w badaniu 111-206.....	113
Rysunek 16. Średnia wartość AGV w czasie 42 mies. w kohorcie 3 oraz 30 mies. w kohorcie 4 w badaniu 111-202 oraz 111-205.....	118
Rysunek 17. Średnia wartość wskaźnika Z-score wzrostu do wieku* w czasie ostatnich 12 mies. w badaniu 111-901 oraz w czasie 42 mies. w kohorcie 3 oraz 30 mies. w kohorcie 4 w badaniu 111-202 i 111- 205....	120
Rysunek 18. Średnia (SD) wartość wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w czasie ostatnich 12 mies. w badaniu 111-901 oraz w czasie 102 mies. w badaniu 111-202 i 111- 205 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.).....	121
Rysunek 19. Średnia (SD) wartość proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w badaniu 111-202 i 111- 205 (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.).....	122
Rysunek 20. Zmiana stężenia markera typu X kolagenu (CXM) w surowicy w stosunku do wartości początkowej w kohorcie 3 oraz 4 w czasie pierwszych 183 dni (wykres z lewej strony) oraz w 12., 18. i 24. mies. (wykres z prawej strony) badania 111-202.....	123
Rysunek 21. Stężenie cGMP w moczu w kohorcie 3 i 4 w badaniu 111-202: A) średnia zmiana cGMP po zastosowaniu pierwszej dawki WOS w stosunku do wartości początkowej; B) maksymalna zmiana względem wartości początkowej w 12., 18. i 24. mies.....	124
Rysunek 22. Zmiana wzrostu względem wartości początkowej w badaniu Cormier-Daire 2023.....	128

Rysunek 23. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych w badaniu <i>Cormier-Daire 2023</i>	130
Rysunek 24. Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u dziewcząt – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu <i>111-302</i> z chorymi nieleczonymi w badaniu <i>CLARITY</i> oraz dziećmi zdrowymi.....	151
Rysunek 25. Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u chłopców – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu <i>111-302</i> z chorymi nieleczonymi w badaniu <i>CLARITY</i> oraz dziećmi zdrowymi.....	152
Rysunek 26. Średnia zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu <i>111-302</i> w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu <i>CLARITY</i> oraz dzieci zdrowych.....	153
Rysunek 27. Średnia zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu <i>111-301/302</i> oraz u chorych nieleczonych w badaniu <i>111-901/301</i> w czasie 104 tyg.*.....	154
Rysunek 28. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku ≥ 24 do < 60 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC) względem wartości początkowych w 1, 2, 3 i 4 roku leczenia – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa.....	164
Rysunek 29. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku ≥ 6 do < 24 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC) względem wartości początkowych w 1, 2 i 3 roku leczenia– forest plot, analiza podłużna i przekrojowa.....	164
Rysunek 30. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku 0 do < 6 miesięcy oraz ≥ 6 do < 18 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC)	

względem wartości początkowych w 1 i 2 roku leczenia– forest plot, analiza podłużna i przekrojowa	165
Rysunek 31. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku ≥ 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC) względem wartości początkowych w 1., 2., 3. i 4. roku leczenia – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa	165
Rysunek 32. Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku u chorych leczonych WOS w wieku < 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia w porównaniu z grupą kontrolną (grupa AchNH i grupa OBS/PLC) względem wartości początkowych w 1., 2. i 3. roku leczenia – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa	166
Rysunek 33. Zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu w grupie wiekowej ≥ 2 lat względem wartości początkowych – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniu 111-208 – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa.....	176
Rysunek 34. Zmiana wzrostu u chorych w stosunku do średniego wzrostu w grupie wiekowej < 2 lat względem wartości początkowych– porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniu 111-208 – forest plot, analiza podłużna i przekrojowa.....	176
Rysunek 35. Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u dziewcząt – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 z chorymi nieleczonymi w badaniu CLARITY oraz dziećmi zdrowymi	182
Rysunek 36. Średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) u chłopców – zestawienie chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 z chorymi nieleczonymi w badaniu CLARITY oraz dziećmi zdrowymi	183
Rysunek 37. Średnia zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych u chorych leczonych WOS w badaniu 111-205 w odniesieniu do chorych nieleczonych w badaniu CLARITY oraz dzieci zdrowych	184

Rysunek 38. Zmiana rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych w podziale na podgrupy w badaniu 111-301.....	253
Rysunek 39. Zmiana w stosunku do wartości początkowej wskaźnika Z-score wzrostu do wieku w podziale na podgrupy w badaniu 111-301.....	254
Rysunek 40. Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego w odniesieniu do wartości początkowej w podziale na podgrupy w badaniu 111-301.....	255
Rysunek 41. Zmiana stosunku wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-301 i 111-302 w populacji chorych ogółem oraz w populacji chorych dziewcząt (< 11 r.ż.) i chorych chłopców (< 12 r.ż.) (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.).....	256
Rysunek 42. Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych w badaniu 111-202 i 111-205 w populacji chorych ogółem oraz w populacji chorych dziewcząt (< 11 r.ż.) i chorych chłopców (< 12 r.ż.) (data odcięcia danych: 25.02.2023 r.).....	257

20. Bibliografia

20.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf</i>	Hoover-Fong J.E., Irving M., Bacino C.A., i in. Persistence of growth-promoting effects in children with achondroplasia up to 7 years:update from a phase 2 extension study with vosoritide.
<i>111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster</i>	Hoover-Fong J.E., Irving M., Bacino C.A., i in. Persistence of growth-promoting effects in children with achondroplasia up to 7 years:update from a phase 2 extension study with vosoritide. ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: MAR 12-16, 2024, Toronto, ON, Canada.
<i>111-208 (Savarirayan 2024_b)_ab konf</i>	Savarirayan R., Wilcox W., Harmatz P. i in., P131: Persistence of growth-promoting effects in infants and toddlers with achondroplasia: Results from a phase II extension study with vosoritide, Genetics in Medicine Open 2024, 2.
<i>111-208 (Savarirayan 2024_b)_poster</i>	Savarirayan R., Wilcox W., Harmatz P. i in., P131: Persistence of growth-promoting effects in infants and toddlers with achondroplasia: Results from a phase II extension study with vosoritide. ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: Mar 12-16, 2024, Toronto, ON, Canada
<i>111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf</i>	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 4 years: update from phase 3 extension study.
<i>111-302 (Savarirayan 2024)_poster</i>	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 4 years: update from phase 3 extension study. ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: Mar 12-16, 2024, Toronto, ON, Canada
<i>111-302 (Savarirayan 2024_a)_ab konf</i>	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia is accompanied by improvement in physical aspects of quality of life.
<i>111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster</i>	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia is accompanied by improvement in physical aspects of quality of life. ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: Mar 12-16, 2024, Toronto, ON, Canada
<i>Allegri 2024_ab konf</i>	Allegri A, E. M., Tedesco C., Di Iorgi N. i in., Vosoritide therapy in children with achondroplasia: Early experience in an Italian cohort, Pediatric Clinic - Clinical Service in Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism IRCCS Giannina Gaslini, Genoa, Italy, Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINO GMI, University of Genova, Genoa, Italy, Scientific Direction, Epidemiology and Biostatistics Unit, IRCCS Giannina Gaslini, Genoa, Italy
<i>Cormier-Daire 2023_poster</i>	Cormier-Daire V., Edouard T., Isidor B., i in. Real-world safety and effectiveness of vosoritide: Results from an early access program in France. ESPE European Society for Paediatric Endocrinology, 21–23 September 2023, The Hague, Netherlands
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
<i>Kunkel 2023_ab konf</i>	Kunkel P., Al Halak M., Bechthold-Dalla Pozza S., i in. Multidisciplinary approach in achondroplasia – real world experience after drug approval of vosoritide. <i>Horm Res Paediatr</i> 2023;96(suppl 4): P1-414
[Redacted]	[Redacted]
<i>Savarirayan 2019</i>	Savarirayan R., Irving M., Bacino C.A., i in. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:25-35
<i>Savarirayan 2020</i>	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2020; 396: 684–92
<i>Savarirayan 2021</i>	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. <i>Genetics in Medicine</i> (2021) 23:2443–2447
<i>Savarirayan 2024</i>	Savarirayan R., Wilcox W.R., Harmatz P., i in. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> . 2024 Jan;8(1):40-50
<i>Savarirayan 2024_brief report</i>	Savarirayan R., Irving M., Wilcox W. R. i in., Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life, <i>Genetics in Medicine</i> 2024, 101274
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Murton 2023</i>	Murton M.C., Drane E.L.A., Goff-Leggett D.M., i in. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. <i>Adv Ther</i> (2023) 40:3639–3680
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReports 2024</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, Voxzogo®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 29.10.2024 r.)
<i>ChPL Voxzogo®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Voxzogo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.08.2024 r.)
<i>EMA EPAR 2021</i>	EMA CHMP assessment report VOXZOGO EMA/397108/2021
<i>EMA EPAR 2023</i>	EMA Assessment report VOXZOGO EMA/CHMP/487942/2023
<i>FDA 2023</i>	FDA, Highlights of prescribing information, VOXZOGO (vosoritide), 2023
<i>URPLWMiPB 2023</i>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. VOXZOGO (wosorytyd) 0,4 mg, 0,56 mg, 1,2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: zmiana igły do rozpuszczalnika i strzykawki do podawania produktu w jednostkach (U) zamiast w ml. 21.08.2023 r.
<i>WHO 2024</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 29.10.2024 r.)

20.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Galetaki 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Galetaki DM, Merchant N, Dauber A. Novel therapies for growth disorders. Eur J Pediatr. 2024 Mar;183(3):1121-1128
<i>Nikam 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Nikam P., Mane N., Padole V. i in., Review on vosoritide: achondroplasia, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (2023) 14:1, 214-217
<i>Savarirayan 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Savarirayan R, Baratela W, Butt T, i in., Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jun 13;17(1):224
<i>Woelfle 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Woelfle J, Schnabel D, Binder G. The Treatment of Growth Disorders in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int. 2024 Feb 9;121(3):96-106.
Badania pierwotne			
<i>Cormier-Daire 2022_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem posteru <i>Cormier-Daire 2023</i> .	Cormier-Daire V., Cohen S., Edouard T. i in., Real-world experience with vosoritide for achondroplasia: interim findings from an early access programme in France, Hormone Research in Paediatrics 2022, 56 (supplement 2): 308-309
<i>Cormier-Daire 2023_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem posteru <i>Cormier-Daire 2023</i> .	Cormier-Daire V., Edouard T., Isidor B. i in., Real-world safety and effectiveness of vosoritide: Results from an early access program in France, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 4): 90
<i>Derocher 2024_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie podano metodyki badania, wyjściowej charakterystyki chorych oraz dawki WOS.	Derocher C., Carter E., Jepsen K. i in., Does Vosoritide treatment affect bone strength in children with achondroplasia? Hospital for Special Surgery, New York, USA, University of Michigan, Ann Arbor, USA
<i>Irving 2018_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania 111-202 opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej, zawierający dane dla krótszego okresu obserwacji.	Irving M., Hoover-Fong J., Bacino C. i in., Vosoritide for children with achondroplasia: A 30 month update from an ongoing phase 2 clinical trial, Hormone Research in Paediatrics 2018, 90 supplement 1: 76

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Irving 2022_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>pooled</i> , przedstawiająca wyniki dla różnych dawek łącznie. Analiza wzrostu jaki osiągają chorzy w poszczególnych fazach skali dojrzewania płciowego Tannera.	Irving M., Hoover-Fong J., Bacino C. i in., OP021: Vosoritide for children with achondroplasia: Growth velocity and pubertal milestones, Genetics in Medicine 2022, 24:3 Supplement: S352-S353
<i>Polgreen 2020_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Materiał konferencyjny do badania 111-301. Brak dodatkowych danych względem publikacji głównej.	Polgreen L., Savarirayan R., Tofts L., i in., A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia, Hormone Research in Paediatrics 2020, 93: supplement 1: 169-170
<i>Polgreen 2021_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji, niż okres obserwacji uwzględniony w analizie.	Polgreen L., Irving M., Hoover-Fong J., Vosoritide for children with achondroplasia: A 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial, Hormone Research in Paediatrics 2021, 94: supplement 2: 134
<i>Polgreen 2022_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający identyczną treść w porównaniu z abstraktem konferencyjnym <i>Irving 2022</i> .	Polgreen L., Irving M., Hoover-Fong J. i in., Vosoritide for Children with Achondroplasia: Growth Velocity and Pubertal Milestones, Hormone Research in Paediatrics 2022, 95 Supplement 1: 138-140
<i>Polgreen 2023_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania 111-206 opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej. Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Polgreen L., Savarirayan R., Wilcox W. i in., A randomized controlled trial of vosoritide in infants and toddlers with Achondroplasia, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 3): 141
<i>Polgreen 2023b_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji, niż okres obserwacji uwzględniony w analizie.	Polgreen L., Savarirayan R., Tofts L. i in., Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: update from Phase 3 extension study, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 3): 149
<i>Polgreen 2023c_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji, niż okres obserwacji uwzględniony w analizie.	Polgreen L., Hoover-Fong J., Irving M. i in., Persistence of Growth Promoting Effects in Children with Achondroplasia Over Seven Years: Update from Phase II Extension Study with Vosoritide, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 3): 151
<i>Polgreen 2023d_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający identyczną treść w porównaniu z abstraktem konferencyjnym <i>Polgreen 2023</i> .	Polgreen L., Savarirayan R., Wilcox W. i in., A randomized controlled trial of vosoritide in infants and toddlers with achondroplasia, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 2): 106-107
<i>Polgreen 2023e_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający identyczną treść w porównaniu z abstraktem konferencyjnym <i>Polgreen 2023b</i> .	Polgreen L., Savarirayan R., Tofts L. i in., Persistent and stable growth promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: results from an ongoing Phase 3 extension study, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 2): 28-29

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Savarirayan 2021b_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania 111-302. Brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Savarirayan R., Tofts L., Irving M. i in., Persistent growth in children with achondroplasia treated with vosoritide for two years: Further evidence supporting the first precision therapy for this condition, Twin Research and Human Genetics 2021, 24:5: 289
<i>Savarirayan 2021c_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania 111-302. Brak dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Savarirayan R., Tofts L., Irving M. i in., Persistent and Stable Growth Promoting Effects of Vosoritide in Children With Achondroplasia for up to 2 Years: Results From the Ongoing Phase 3 Extension Study, Journal of the Endocrine Society 2021, 5 supplement 1: A670-A671
<i>Savarirayan 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie naturalnego przebiegu choroby.	Savarirayan R., Irving M., Harmatz P, i in., Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. Genet Med. 2022 Dec;24(12):2444-2452
<i>Savarirayan 2023_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji, niż okres obserwacji uwzględniony w analizie.	Savarirayan R., Irving M., Wilcox W. i in., Persistence of Growth Promoting Effects in Infants and Toddlers with Achondroplasia: Results in Children Aged Over 2 Years Old from a Phase II Extension Study with Vosoritide, Hormone Research in Paediatrics 2023, 96 (supplement 4): 41
<i>Savarirayan 2023b_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania 111-206 opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej. Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej	Savarirayan R., Wilcox W., Harmatz P. i in., A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Infants and Toddlers with Achondroplasia, Twin Research and Human Genetics 2023, 26:2, 63-64
<i>Savarirayan 2023c_ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania 111-206 opublikowany przed datą publikacji pełnotekstowej. Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Savarirayan R., Wilcox W., Harmatz P., i in., LBMON196 A Randomized Controlled Trial Of Vosoritide In Infants And Toddlers With Achondroplasia. J Endocr Soc. 2022 1;6(Suppl 1): A591–2

20.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Albrecht 1999</i>	Albrecht G. L., Devlieger P. J., The disability paradox: high quality of life against all odds. Social science & medicine 1999, 48(8), 977-988.
<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Analiza problemu decyzyjnego, VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
<i>Batibay 2020</i>	Batibay S. G., Balci H. İ., Bayram S. i in., Quality of life evaluation following limb lengthening surgery in patients with achondroplasia, Indian Journal of Orthopaedics 2020, 54, 39-46.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Chilbule 2016</i>	Chilbule S.K., Dutt V., Madhuri V., Limb lengthening in achondroplasia. Indian J Orthop. 2016; 50: 397-405
<i>ChPL VOXZOGO®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego VOXZOGO®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.08.2024 r.)
<i>Constantinides 2022</i>	Constantinides C., Landis S. H., Jarrett J. i in., Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. Disability and rehabilitation, 44(21), 6166-6178.
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>Derocher 2024_ab konf</i>	Derocher C., Carter E., Jepsen K. i in., Does Vosoritide treatment affect bone strength in children with achondroplasia? Hospital for Special Surgery, New York, USA, University of Michigan, Ann Arbor, USA
<i>Division of Sleep Medicine 2024</i>	Division of Sleep Medicine. Apnea Hypopnea Index (AHI), Apnea Hypopnea Index (AHI), 2024
<i>EMA EPAR 2021</i>	EMA CHMP assessment report VOXZOGO EMA/397108/2021
<i>Gerges 2020</i>	Gerges M., Eng H., Chhina H., Cooper A. Modernization of bone age assessment: comparing the accuracy and reliability of an artificial intelligence algorithm and shorthand bone age to Greulich and Pyle. Skeletal Radiology (2020) 49:1449–1457
<i>Hecht 1987</i>	Hecht J. T., Francomano C. A., Horton W. A. i in., Mortality in achondroplasia. American journal of human genetics, 41(3), 454.
<i>Higgins 2023</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 21.08.2024)
<i>Hoover-Fong 2008</i>	Hoover-Fong J.E., Schulze K.J., McGready J., i in. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-371
<i>Hoover-Fong 2020</i>	Hoover-Fong J., Scott C.I., Jones M.C., i in. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics 2020; 145
<i>Hoover-Fong 2021</i>	Hoover-Fong J.E., Schulze K.J., Alade A.Y., i in. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 23;16(1):522
<i>Hoover-Fong 2021a</i>	Hoover-Fong J., Alade A. Hashmi S. i in., Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States, Genetics in Medicine 2021, 23:1498–1505
<i>Hosny 2020</i>	Hosny G.A., Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts. J Orthop Traumatol 2020; 21: 3
<i>Hunter 1998</i>	Hunter A. G., Bankier A., Rogers J. G. i in., Medical complications of achondroplasia: A multicentre patient review. J Med Genet 1998;35:705-712
<i>Irving 2021_poster</i>	Irving M., Savarirayan R., Arundel P. i in, Associations between height and health-related quality of life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia, 59th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology: September 22–26, 2021

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
<i>Johansen 2007</i>	Johansen H. Health status of adults with Short Stature: A comparison with the normal population and one well-known chronic disease (Rheumatoid Arthritis. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 10
<i>Kelly 2014</i>	Kelly A., Winer K.K., Kalkwarf H., i in. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):2104-12
<i>Kim 2017_suppl</i>	Kim J., Tran K., Seal K., i in. Interventions for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Health Technology Assessment [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Mar. (CADTH Optimal Use Report, No. 6.1b.)
<i>Kubota 2020</i>	Kubota, T., Adachi, M., Kitaoka, T., i in., Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Clinical Pediatric Endocrinology: Case Reports and Clinical Investigations: Official Journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 2020, 29 (1), 25-42
<i>Maghnie 2023</i>	Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E., i in. Lifetime impact of achondroplasia in Europe (LIAISE): Findings from a multinational, observational study. Orphanet Journal of Rare Disease 2023, 18: 56
<i>Merker 2018</i>	Merker A., Neumeyer L., Hertel N.T. i in., Development of body proportions in achondroplasia: Sitting height, leg length, arm span, and foot length. Am J Med Genet A. 2018 Sep; 176(9): 1819–1829
<i>Pauli 2019</i>	Pauli R. M., Achondroplasia: a comprehensive clinical review, Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:1.
<i>Pfeiffer 2021</i>	Pfeiffer K., Brod M., Smith A. i in., Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia, Am J Med. Genet. 2021, 185A: 33-45
<i>Pimenta 2021</i>	Pimenta J.M., Irving M., Cheung M.S., i in. Higher rates of complications and health-care resource use in achondroplasia compared to the general population: a matched cohort study using the CPRD-HES database. Value Health 2021; 25: S137
<i>PRISMA</i>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 21.08.2024 r.)
<i>Rogosińska 2022</i>	Rogosińska I., Kądziela K., Diagnostyka zaburzeń wzrastania – kiedy i jak należy ją podejmować, Pediatria po Dyplomie 2022, 4, https://podyplomie.pl/pediatria/37929,diagnostyka-zaburzen-wzrastania-kiedy-i-jak-nalezy-ja-podejmowac (data dostępu: 12.07.2024 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Savarirayan 2022</i>	Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, i in., Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. Genet Med. 2022 Dec;24(12):2444-2452

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Savarirayan 2022b</i>	Savarirayan R, Baratela W, Butt T, i in., Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jun 13;17(1):224
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 07.08.2024 r)
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<i>Warrier 2023</i>	Warrier V., Krishan K., Shedge R., Kanchan T. Height Assessment. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551524/ (data dostępu: 07.08.2024 r.)
<i>Witt 2019</i>	Witt, S., Kolb, B., Bloemeke, J., i in., Quality of life of children with achondroplasia and their parents - A German cross-sectional study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019, 14 (1), 194-194
<i>Wrobel 2024</i>	Wrobel W., Ben-Skowronek I., Assessment of the efficacy of vosoritide therapy in children with achondroplasia in clinical trials. Translational Pediatrics 2024, 13(9), 1515
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016