



IGNORANTIA NOCET

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

Uzupełnienie analiz HTA

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
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

Dokument przygotowany w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie WS.423.4.2024.ZZK.EW.2

Uwagi do analiz

I. W odpowiedzi na uwagi do calosci analiz:

Zapisy w projekcie programu lekowego nie sa spójne z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Uprzejmie proszę o weryfikację oraz aktualizację analiz poprzez ich dostosowanie do treści uzgodnionego programu lekowego.

W analizach należy wziąć pod uwagę m.in.:

- a) *Definicję populacji docelowej zgodnie z kryteriami kwalifikacji z uzgodnionego programu lekowego (ze szczególnym uwzględnieniem pkt 4) „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii”.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Należy zaznaczyć, że odsetek chorych z niewydolnością narządową nie był odnotowywany w momencie kwalifikacji do badań klinicznych dotyczących wosorytydu (WOS). W badaniach klinicznych dla WOS, w kryteriach wykluczenia zawarto informację o dyskwalifikacji chorych z badań w przypadku istnienia dowolnej współistniejącej choroby lub stanu, który w opinii badacza z jakiegokolwiek powodu będzie kolidował z udziałem chorego w badaniu lub z oceną bezpieczeństwa leczenia. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w ChPL VOXZOGO® zawarto informację o braku oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wosorytydu u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby. Zgodnie z ChPL VOXZOGO® z badań klinicznych byli także wykluczani chorzy z istotną chorobą kardiologiczną lub naczyniową oraz przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe.

W związku z powyższym należy wnioskować, że populacja kwalifikująca się do uzgodnionego programu lekowego odzwierciedla populację z badań klinicznych WOS.

Warto zaznaczyć, że pomimo potencjalnej dyskwalifikacji części populacji docelowej ze względu na wspomniane kryterium 4. (czego jednak nie wykazano w badaniach klinicznych, natomiast nie jest to nieprawdopodobne), należy oczekiwać, że mogłaby ona skutkować jedynie opóźnieniem momentu rozpoczęcia leczenia. Zatem nie należy spodziewać się

przypadków chorych na achondroplazję, którzy przez utrzymującą się niewydolność narządową przez cały okres dorastania nie rozpoczną terapii wosorytydem. Tym samym, 4. kryterium kwalifikacji do programu lekowego nie wpłynie na wielkość populacji docelowej ani wielkość populacji chorych, którzy rozpoczęliby terapię wosorytydem w przypadku jego refundacji.

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostały uzupełnione o definicję populacji docelowej zgodnie z kryteriami kwalifikacji z uzgodnionego programu lekowego.

- b) Badania przy kwalifikacji do leczenia – zakres badań w ramach ustalonego programu lekowego jest znacząco szerszy niż w projekcie programu lekowego, w związku z czym należy uwzględnić co najmniej najbardziej kosztochłonne badania m.in. badania genetyczne potwierdzające rozpoznanie achondroplazji w przypadku braku wyniku badania w dokumentacji medycznej, ocena wieku kostnego, MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego.*
- c) Badania związane z monitorowaniem leczenia – zakres badań w ramach ustalonego programu lekowego jest znacząco szerszy niż w projekcie programu lekowego.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostały dostosowane do zapisów ustalonego programu lekowego.

[Redacted content]

Uznano, że przyjęte obecnie prawdopodobieństwo dyskontynuacji (██████) rocznie w analizie podstawowej oraz 0% / ██████ rocznie w wariantach analizy wrażliwości) wiarygodnie oddaje łączne prawdopodobieństwo dyskontynuacji z przyczyn osobistych chorego oraz z przyczyn wymienionych w ustalonym programie lekowym (punkt 3.; kryteria 2. – 6.) , tj.

- wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiająca kontynuację leczenia;
- wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
- okres ciąży lub karmienia piersią.

Natomiast 1. kryterium wyłączenia z programu, tj. *potwierdzenie braku potencjału dalszego wzrostu definiowanego przez tempo wzrastania < 1,5 cm/rok i zamknięcia nasad kości długich (leczenie prowadzi się maksymalnie do osiągnięcia wieku kostnego 16 lat przez dziewczęta albo 18 lat przez chłopców) – stwierdzone przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący*, dotyczy sekcji planowe zakończenie terapii, przyjętej jako średnio ██████ ██████ odpowiednio u dziewczynek i chłopców, na bazie odpowiedzi ekspertów. Zapis ten nie wpływa na przedwczesne zakończenie leczenia, gdyż wiek kostny równy 16 (18) lat dziewczynki (chłopcy) osiągają zasadniczo później niż moment zamknięcia nasad kości długich, tj. ██████ dla dziewczynek i ██████ dla chłopców.

Zatem treść analizy ekonomicznej dotycząca sekcji planowe zakończenie terapii oraz dyskontynuacja została zatem odpowiednio dostosowana do kryteriów wyłączenia w ustalonym programie lekowym.

Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o kryteria wyłączenia zgodnie z ustalonym programem lekowym. Warto zaznaczyć, że uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego o kryteria wyłączenia w ustalonym programie lekowym nie wpływa na zmiany w podejściu analitycznym i ma charakter wyłącznie porządkujący.

II. W odpowiedzi na uwagi do aktualności przedstawionej dokumentacji:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia):

- f) W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych NCPE 2023.*
- g) W ramach analizy klinicznej (AKL) nie uwzględniono m.in. publikacji Savarirayan 2024 (data publikacji: 17 września 2024 r.).*
- h) W APD nie uwzględniono aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.*
- i) W APD nie uwzględniono aktualnego Komunikatu Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych.*
- j) Nie uwzględniono aktualnych danych w zakresie bezpieczeństwa wosorytydu dostępnych w bazie ADRReport.*
- k) Zarówno w APD jak i w BIA nie podano informacji na temat aktualności uwzględnionych opinii eksperckich (brak daty przekazania opinii, brak plików źródłowych umożliwiających weryfikację daty).*

Zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach rekomendacji refundacyjnych, wytycznych klinicznych, dowodów naukowych oraz powyższych danych opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w przedłożonych analizach, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Zwraca się tym samym uwagę na konieczność aktualizacji procesu wyszukiwania na rzecz wszystkich analiz.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Analizę problemu decyzyjnego uzupełniono o opis rekomendacji refundacyjnej NCPE 2023, natomiast analizę kliniczną o wyniki z publikacji Savarirayan 2024_brief report¹. Warto przy tym zaznaczyć, że w przedłożonej analizie klinicznej znajdowały się wyniki dotyczące jakości

¹ w celu zachowania spójności w opisach, dla wskazanej przez AOTMiT publikacji Savarirayan 2024 (data publikacji: 17 września 2024 r.) w analizie klinicznej przyjęto nazwę Savarirayan 2024_brief report

życia w domenie fizycznej kwestionariusza QoLISSY pochodzące z materiałów konferencyjnych *Savarirayan 2024_a_poster* oraz *Savarirayan 2024_a_ab konf*, zbieżne z wynikami z omawianej publikacji *Savarirayan 2024_brief report* (rozdział 4.5 analizy klinicznej). Analizę kliniczną uzupełniono więc jedynie o wyniki dla społecznej domeny kwestionariusza QoLISSY przedstawione w publikacji *Savarirayan 2024_brief report*.

Dodatkowo przeprowadzono aktualizację przeszukiwania medycznych baz danych i stron internetowych w celu odnalezienia najnowszych wytycznych klinicznych, które zostały opublikowane po dacie pierwotnego wyszukiwania. Analizę problemu decyzyjnego zaktualizowano o dokument *AVWG 2024* (wytyczne australijskie)

Analizę problemu decyzyjnego zaktualizowano zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz zgodnie z aktualnym Komunikatem Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W analizie klinicznej uwzględniono również aktualne dane pochodzące z bazy *ADRReport* oraz *WHO UMC*.

Pliki źródłowe ankiet wypełnionych przez trzech polskich ekspertów klinicznych zostaną załączone do dokumentacji. Daty przekazania opinii są zawarte w tytule plików źródłowych.

Ponadto, przeprowadzono aktualizację wszystkich przeglądów dotyczących analiz.

III. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL):

3. *W APD w opisie problemu zdrowotnego nie przedstawiono współczynników zapadalności dla stanu klinicznego wskazanego we wniosku, jak również nie przedstawiono danych odnoszących się do populacji polskiej (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W przedłożonej analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 3.6 zawarto informację dotyczącą częstości występowania achondroplazji w Europie oraz przedstawiono szacowaną wielkość

populacji chorych z achondroplazją w Polsce zgodnie z dokumentem AOTMiT z 2022 roku.² W przedłożonej analizie zawarto także informację, że dokładne oszacowanie wnioskowanej populacji zawarto w BIA VOXZOGO®.

Zgodnie z uwagą Agencji, analizę problemu decyzyjnego uzupełniono dodatkowo o współczynniki zapadalności dla populacji polskiej zawarte w BIA VOXZOGO®, które zostały przedstawione na podstawie badania EUROCAT (publikacja *Coi 2019*).

4. *Wyniki dla skuteczności klinicznej wosorytydu w zakresie biomarkerów metabolizmu kości nie zostały przedstawione w formie tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wyniki kliniczne w zakresie biomarkerów metabolizmu kości nie zostały przedstawione w formie tabelarycznej z uwagi na brak podanych dokładnych danych liczbowych w publikacjach. Wyniki dla w/w punktu końcowego dostępne były wyłącznie na wykresach, z których odczytanie dokładnych danych liczbowych było niemożliwe ze względu na zbyt duże ryzyko błędu. W ramach analizy klinicznej dla omawianego punktu końcowego przedstawiono zatem wyłącznie wykresy wraz z ich opisami.

W rozdziale 3.7 analizy klinicznej uwzględniono zasadę ekstrakcji dotyczącą odczytywania wyników z wykresów.

IV. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE):

5. *Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

W rozdziale 7 analizy przedstawiono tabelarycznie parametry i dane wejściowe do modelu przyjęte na rzecz analizy podstawowej i analizy wrażliwości, natomiast nie opisano szczegółowo założeń przyjętych na rzecz analizy podstawowej.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Voxzogo_27_2022_BIP.pdf

Zestawienie założeń analizy ekonomicznej znajduje się w rozdziale: *Założenia i dane wejściowe*; *Tabela: Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia*. Założeniami są wiersze opatrzone w ostatniej kolumnie tabeli jako „Założenie”. Warto zaznaczyć, że nie wszystkie założenia dotyczą analizy podstawowej (część założeń dotyczy scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości). Natomiast informacja, czy założenie dotyczy analizy podstawowej, czy wyłącznie alternatywnego scenariusza, wynika z kontekstu treści znajdującej się w 5. kolumnie tabeli, tj. uzasadnienia przyjętego zakresu zmienności, w każdym przypadku, gdy parametr przyjmuje różne wartości.

- a) *W analizie niedostatecznie wyjaśniono czy koszty przyjęte na rzecz leczenia komplikacji stanowią wyłącznie koszty wykonania procedur medycznych czy obejmują również koszty poproceduralne tj. hospitalizacja czy rehabilitacja pozabiegowa.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W ramach naliczanego kosztu za daną procedurę JGP uwzględniono koszt 1) wykonania zabiegu oraz 2) okresu hospitalizacji w trakcie i bezpośrednio po zabiegu (jeśli jest to wymagane). Jednakże, ponieważ wszyscy chorzy na achondroplazję regularnie korzystają z pomocy fizjoterapeutycznej (zgodnie z opinią ekspertów jest to kilka wizyt tygodniowo), zabieg leczenia komplikacji nie powinien istotnie wpływać na zwiększenie częstości wizyt fizjoterapeutycznych, a tym samym dodatkowy koszt rehabilitacji pozabiegowej może zostać pominięty. Założenie to jest konserwatywne ze względu na oczekiwaną większą liczbę komplikacji w kohorcie BSC niż w kohorcie WOS.

- b) *W analizie niedostatecznie wyjaśniono czy koszty przyjęte w zakresie operacji wydłużania kończyn stanowią wyłącznie koszty operacji czy obejmują również koszty poproceduralne (tj. np. długotrwała hospitalizacja, rehabilitacja pooperacyjna).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Koszt świadczenia rozliczanego w ramach operacji wydłużenia kończyn (PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.) jest zarówno kosztem jednostkowym operacji, jak i całkowitym kosztem wydłużania kończyn (w przeliczeniu na jedną wydłużaną kończynę). Wynika to z faktu nieuwzględniania w analizie ekonomicznej kosztów rehabilitacji pozabiegowej, procedury zdejmowania stabilizacji zewnętrznej (po zakończeniu procesu wydłużania) ani komplikacji pooperacyjnych (takich jak artroza, przedwczesne zrastanie się

kości, odchylenie osiowe, neurapraksja oraz zwichnięcie stawu), w ramach kategorii kosztów różniących, ze względu na to, że:

- wszyscy chorzy na achondroplazję regularnie korzystają z pomocy fizjoterapeutycznej (zgodnie z opinią ekspertów jest to kilka wizyt tygodniowo), zatem proces wydłużania kończyn nie powinien wpływać istotnie na ich zwiększoną częstość;
- chorzy, którzy wydłużają operacyjnie kończyny, podejmują się najczęściej więcej niż 1 operacji, najczęściej jedna po drugiej, tj. po zakończeniu wydłużania jednej kończyny wydłużana jest kolejna. Zdjęcie aparatury Ilizarowa oraz założenie jej na kolejną kończynę mogłoby zatem zostać rozliczone w ramach jednego świadczenia;
- komplikacje pooperacyjne występują rzadko i koszty ich leczenia miałyby niewielki wpływ na całkowite koszty różniące;
- jest to założenie konserwatywne ze względu na większą liczbę zabiegów wydłużania kończyn w kohorcie BSC niż kohorcie WOS.

Powyższe informacje zostaną uzupełnione w analizie ekonomicznej.

Uprzejmie proszę także o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości scenariusza uwzględniającego kalkulacje wykorzystujące dane dla jakości życia z badania przeprowadzonego z udziałem pacjentów z achondroplazją (np. Maghnie 2023). W dostarczonym modelu źródłem danych dotyczących jakości życia jest badanie dotyczące populacji ogólnej (Christensen 2007) a nie badanie przeprowadzone z udziałem populacji chorych na achondroplazję.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej dodano scenariusz uwzględniający badanie *Maghnie 2023* jako źródło danych jakości życia. Inne opublikowane badania nie dostarczają wystarczających informacji dotyczących wzrostu (lub standardowego wyniku wzrostu) chorych, by móc na ich podstawie wyznaczyć zależność jakości życia od standardowego wyniku wzrostu; co jest warunkiem koniecznym w przypadku konstrukcji omawianego modelu ekonomicznego.

Wykonany scenariusz bazuje na najprostszej regresji liniowej, tj. opierającej się na dwóch, jedynych możliwych do określenia, punktach: $QoL(Z\text{-score} = 0) = 0,9$ dla populacji ogólnej i $QoL(-5,6) = 0,7$ dla chorych na achondroplazję w badaniu *Maghnie 2023*. Ponadto, podany wynik EQ-5D ma dokładność wyłącznie 1 miejsca po przecinku i dotyczy wyłącznie dorosłych

chorych (n = 74), uczestniczących w badaniu LIAISE. Dodatkowo, podana wartość EQ-5D = 0,7 jest jedynie średnią określającą populację wszystkich chorych na achondroplazję, a więc chorych o różnych wartościach standardowego wyniku wzrostu; nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie rozkładu standardowego wyniku wzrostu w badaniu *Maghnie 2023*. Natomiast w badaniu *Christensen 2007* każda wartość dotyczyła wyłącznie osób z wąskiego przedziału standardowego wyniku wzrostu. Mimo braku rozkładu standardowego wyniku wzrostu w badaniu *Maghnie 2023*, średni standardowy wynik wzrostu (-5,6) został oszacowany w oparciu o średni wzrost chorych oraz tablice wzrostu (dla wieku 18+ lat), zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 5.2. analizy ekonomicznej; oszacowanie to wpływa natomiast na zwiększenie niepewności dotyczącej tego parametru. Konkludując, wyniki dotyczące tego scenariusza nie mogą być rozważane jako wiarygodne, gdyż zarówno wartość EQ-5D, jak i średni standardowy wynik wzrostu są niedokładnie określone. Ponadto, nie ma pewności czy odwzorowanie liniowe jest odpowiednie w kontekście zależności QoL(Z-score), natomiast przeprowadzenie regresji kwadratowej (tak jak to przyjęto w analizie podstawowej na bazie *Christensen 2007*) nie jest możliwe ze względu na jedynie 2 punkty odniesienia dla zależności QoL(Z-score).

Z powyższych względów scenariusz ten, choć został przedstawiony w analizie wrażliwości, nie powinien być interpretowany jako scenariusz wiarygodny.

Zwraca się uwagę, aby w przypadku opublikowania nowego Obwieszczenia Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, uwzględnić w analizach aktualną, na dzień składania uzupełnień minimalnych wymagań, wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie ekonomicznej zaktualizowano wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Nie ma to wpływu na wnioski z analizy.

V. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA):

- 6. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

-
7. *Brak szczegółowych informacji odnośnie zaimplementowania kryteriów włączenia do programu lekowego (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego) tj. „4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii” w kontekście oszacowania liczebności populacji docelowej (§ 6 ust. 1 pkt 1-2 Rozporządzenia).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zgodnie z odpowiedzią na uwagi do całości analiz, podpunkt a), kryterium kwalifikacji do programu lekowego nie wpływa na wielkość populacji docelowej ani wielkość populacji chorych, którzy rozpoczęliby terapię wosorytydem w przypadku jego refundacji.

Informacja o kryteriach włączenia do programu lekowego została, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, uzupełniona w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

VI. W odpowiedzi na dodatkowe uwagi proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Dane zawarte we wszystkich analizach zostały zaktualizowane.
