



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Voxzogo (wosorytyd)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.423.4.2024

Data ukończenia: 7.11.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BioMarin International Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BioMarin International Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy 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.)¹ i art. 35a ustawy 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.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BioMarin International Limited.

Dane określone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy 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.)¹ i art. 35a ustawy 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.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane określone kolorem szarym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy 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.)¹ i art. 35a ustawy 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.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane określone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

¹ podstawa prawna określeń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy 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.)

² podstawa prawna określeń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy 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.)

Wykaz wybranych skrótów

AAP	ang. <i>American Academy of Pediatrics</i> – Amerykańska Akademia Pediatrii
ACH	achondroplazja
AchNH	grupa chorych nieleczonych z badania <i>CLARITY</i>
ADA	ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciwlukowe
ADL	ang. <i>activities of daily living</i> – codzienne czynności życiowe
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
ADRs	ang. <i>adverse drug reactions</i> - działania niepożądane
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AE	analiza ekonomiczna
AEs	ang. <i>adverse events</i> - zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGV	ang. <i>annualized growth velocity</i> – roczna szybkość wzrostu
AIFA	wł. <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i> - Włoska Agencja Leków
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCOVA	analiza kowariancji
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 indywidualnej oceny życia osób z achondroplazją
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.</i> – niemiecka Grupa Robocza Naukowych Towarzystw Lekarskich
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BiPAP	ang. <i>bilevel positive airway pressure</i> – dwustopniowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
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
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CCC	ang. <i>complex chronic conditions</i> – złożone choroby przewlekłe
CD	cena detaliczna
CDC	ang. <i>Center for Disease Control and Prevention</i> – Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności

CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CER	ang. <i>cost effectiveness ratio</i> - współczynnik kosztów efektywności
cGMP	cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan
CHB	cena hurtowa brutto
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
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CNP	ang. <i>type C natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu C
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost utility ratio</i> - współczynnik kosztów użyteczności
CXM	ang. <i>collagen type X marker</i> – marker kolagenu typu X
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> - określona dawka dobowa / dzienna dawka leku
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EAER	ang. <i>exposure-adjusted event rates</i> – współczynnik zdarzeń skorygowany o ekspozycję
EAF	ang. <i>European Achondroplasia Forum</i> – Europejskie Forum Achondroplazji
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
eCRF	ang. <i>electronic case report form</i> – elektroniczna karta obserwacji
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
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
FGF	ang. <i>fibroblast growth factor</i> – czynnik wzrostu fibroblastu
FGFR 3	ang. <i>fibroblast growth factor receptor 3</i> – receptor dla czynników wzrostu fibroblastu 3
FT4	ang. <i>free T4</i> - wolna frakcja tyroksyny
GB-A	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Niemiecka Komisja Federalna
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GHD	ang. <i>growth hormone deficiency</i> - niedobór hormonu wzrostu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
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
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICD-9	ang. <i>International Classification of Diseases Clinical Modification, 9th Revision</i> – Modyfikacja kliniczna Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, wersja 9
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICS	ang. <i>International Consensus Statement</i> – Międzynarodowy Konsensus Ekspertów

ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartyłowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> - Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
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
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LIAISE	ang. <i>Lifetime Impact of Achondroplasia Study in Europe</i> – europejskie badanie dożywotniego wpływu achondroplazji
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
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
MAPK	ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i> – kinazy białkowe aktywowane mitogenami
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	całkowita liczba zdarzeń
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
nd	nie dotyczy
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFAH	ang. <i>near-final adult height</i> – prawie ostateczny wzrost osoby dorosłej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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
NPR-B	ang. <i>natriuretic peptide receptor-B</i> – receptor typu B peptydów natriuretycznych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i> - Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> - okresowy rejestr działań niepożądanych
PY	ang. <i>patient-years</i> – pacjentolata
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QoLISSY	ang. <i>Quality of Life of Short Statured Youth</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u niskorosłych, młodych ludzi
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RB	ang. <i>relative benefit</i> - korzyść względna
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ang. <i>relative risk, risk ratio</i> - ryzyko względne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> - instrument dzielenia ryzyka
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SBP	br. <i>Sociedade Brasileira de Pediatria</i> - Brazylijskie Towarzystwo Pediatryczne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDS	ang. <i>standard deviation score</i> – wynik odchylenia standardowego
SE	ang. <i>standard error</i> - błąd standardowy
SGA	ang. <i>small for gestational age</i> - niski wiek ciążowy
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny literatury
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMQ	ang. <i>Standardized MedDRA Quer</i> – standaryzowana terminologia MedDRA (grupowanie kilku preferowanych terminów MedDRA w celu ujęcia koncepcji medycznej)
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i> , TLV – szwedzka Agencja Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych
TSH	tyreotropina
TTO	ang. <i>time trade-off</i> - kompromis czasowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> - Stany Zjednoczone
USD	ang. <i>United States dollar</i> – dolar amerykański
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, 858, 1222, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WeeFIM	ang. <i>Functional Independence Measure</i> – kwestionariusz pomiaru niezależności funkcjonalnej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> - centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali) zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WHR	ang. <i>waist-hip ratio</i> - stosunek obwodu talii do obwodu bioder
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WOS	wosorytyd
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Z-score	standardowy wynik wzrostu, tj. liczba odchyłeń standardowych od średniego wzrostu populacji ogólnej w danym wieku, danej płci

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	8
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	54
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54

4.3.	Komentarz Agencji	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	59
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	59
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	83
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
10.	Kluczowe informacje i wnioski	87
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	91
12.	Źródła.....	92
13.	Załączniki.....	96

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	16.10.2024 PLR.4500.3686.2024.12.DGO PLR.4500.3687.2024.10.DGO PLR.4500.3688.2024.10.DGO
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,4 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,5 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462890,
 - Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,56 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,7 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462906,
 - Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1,2 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,6 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462913,
 - Wnioskowane wskazanie:
leczenie achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlandia

Wnioskodawca

BioMarin International Limited
Ireland, 2, Dublin,
2 Grand Canal Square, 6th Floor

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.10.2024 r., znak PLR.4500.3686.2024.12.DGO, PLR.4500.3687.2024.10.DGO, PLR.4500.3688.2024.10.DGO (data wpływu do AOTMiT 16.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,4 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,5 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462890,
- Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,56 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,7 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462906,
- Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1,2 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,6 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462913

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.10.2024 r., znak WS.423.4.2024.EW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.11.2024 r. pismem znak PLR.4500.3686.2024.15.MJA, PLR.4500.3687.2024.13.MJA, PLR.4500.3688.2024.14.MJA z dnia 6.11.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Analiza ekonomiczna dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Uzupełnienie analiz HTA dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, Warszawa 2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,4 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,5 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462890, • Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,56 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,7 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462906, • Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1,2 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,6 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462913
Kod ATC	M05BX07
Substancja czynna	Wosorytyd
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wosorytyd to zmodyfikowany peptyd natriuretyczny typu C (CNP). U chorych z achondroplazją, wewnątrzchrząstkowy wzrost kości jest regulowany negatywnie z powodu mutacji nabycia funkcji receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR3). Wiązanie wosorytydu do receptora typu B peptydów natriuretycznych (NPR-B) antagonizuje przekazywanie dalej sygnałów FGFR3, hamując regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym kinazy 1 i 2 szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK) na poziomie specyficznej kinazy serynowo-treoninowej RAF-1. W wyniku tego wosorytyd, podobnie jak CNP, działa jako regulator pozytywny wewnątrzchrząstkowego wzrostu kości, ponieważ ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 4 miesiące i więcej; 2) rozpoznanie achondroplazji potwierdzone odpowiednim badaniem genetycznym; 3) niezamknięte nasady kości długich (wiek kostny poniżej 16 lat u dziewcząt albo poniżej 18 lat u chłopców); 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 7) u osób aktywnych seksualnie stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; 8) zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również pacjenta. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

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). Dawkę można podać przy użyciu strzykawek skalowanych w ml lub strzykawek skalowanych w jednostkach (U). Pomiary w przypadku strzykawek skalowanych w jednostkach (U) są równoważne ml w następujący sposób: 0,1 ml = 10 jednostek. Z powodów praktycznych oraz w celu uwzględniania zmian farmakokinetycznych związanych z masą ciała zaleca się dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.				
	Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzyknięcia) 0,5 ml stężenie: 0,8 mg/ml	Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzyknięcia) 0,7 ml stężenie: 0,8 mg/ml	Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzyknięcia) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml
	Dobowa objętość wstrzyknięcia				
	4	0,12	0,15 ml/ 15 U		
	5	0,16	0,20 ml/ 20 U		
	6-7	0,20	0,25 ml/ 25 U		
	8-11	0,24	0,30 ml/ 30 U		
	12-16	0,28		0,35 ml/ 35 U	
	17-21	0,32		0,40 ml/ 40 U	
	22-32	0,40		0,50 ml/ 50 U	
	33-43	0,50			0,25 ml/ 25 U
	44-59	0,60			0,30 ml/ 30 U
	60-89	0,70			0,35 ml/ 35 U
≥90	0,80			0,40 ml/ 40 U	
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.					
Pominięta dawka W razie pominięcia dawki wosorytydu można ją podać w czasie 12 godzin. Jeżeli od pierwotnego terminu podania dawki minęło ponad 12 godzin, pominiętej dawki nie należy podawać. Chorym/opiekunom należy zalecić kontynuowanie podawania następną zaplanowaną dawką kolejnego dnia.					

Źródło: ChPL Voxzogo, Ustalony program lekowy „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA): 26/08/2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Voxzogo jest wskazany do leczenia achondroplazji u pacjentów w wiek 4 miesięcy lub starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.
Status leku sierocego	TAK 24/01/2013 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego (EU/3/12/1094) firmie BioMarin Europe Ltd. (Wielka Brytania) zmodyfikowanemu rekombinowanemu ludzkiemu peptydowi natriuretycznemu typu C przeznaczonemu do leczenia achondroplazji.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta (▼), czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU: • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Voxzogo, www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia wosorytydem była przedmiotem wcześniejszej oceny Agencji w 2022 roku w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Opracowanie analityczne oceny ww. technologii nr 27/2022³ dostępne jest na stronie Biuletynu Informacji Publicznej Agencji. Dnia 21 lutego 2022 roku produkt leczniczy Voxzogo uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 25/2022)⁴ w sprawie technologii lekových ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności. W dniu 25 lutego 2022 r. ustalono wykaz technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności, w ramach którego uwzględniono produkt leczniczy Voxzogo we wskazaniu: achondroplazja u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte.

Na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia opublikował listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności (z dnia 30 maja 2022 r.)⁵ na podstawie wykazu technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności przygotowanego przez Agencję, w ramach którego uwzględniono wosorytyd.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinia RP AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>w pierwszej kolejności (kategoria A):</p> <p>(...)</p> <p>6. Voxzogo (wosorytyd) we wskazaniu: achondroplazja u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. • Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekových w tym schorzeniu. • Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. • Istotność najważniejszego punktu końcowego. • Jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.</p> <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r.</p> <p>Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.</p>

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Voxzogo_27_2022_BIP.pdf

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf

⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Voxzogo obejmuje leczenie pacjentów z achondroplazją w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym ww. produktu leczniczego. Zapisy ustalonego programu lekowego ograniczają wskazanie rejestracyjne kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi m.in. adekwatnej wydolność narządowej określonej na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej oraz nowego programu lekowego.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Klasyfikacja ICD-10: **Q77.4 Achondroplazja**

Achondroplazja jest to rzadka, postępująca i trwająca całe życie choroba o podłożu genetycznym, charakteryzująca się upośledzonym kostnieniem śródchrzęstnym oraz objawiająca się nieproporcjonalnie ograniczonym i skrajnie niskim wzrostem.

Cechy kliniczne achondroplazji obejmują nieproporcjonalny niski wzrost, rizomeliczne skrócenie kończyn (skrócenie proksymalnych części ciała), makrocefalię z wypukłością czołową, hipoplazję środkowej części twarzy, mniejszą niż przeciętna klatkę piersiową, kifozę piersiowo-lędźwiową, lordozę lędźwiową, nadmierną ruchomość stawów (przy ograniczonym wyproście oraz rotacji łokcia i biodra, pomimo ogólnej wiotkości biodra), wygięcie kości piszczelowej oraz brachydaktylię.

Rokowanie

Achondroplazja prowadzi do wielu powikłań w zakresie funkcjonowania chorych na różnych etapach życia. Typowe powikłania są bezpośrednio związane z nieprawidłowym rozmiarem i kształtem kości lub są ich wtórnymi objawami nieprawidłowego rozmiaru i kształtu kości. Ponadto, zaburzenia wzrostu między kością endochondralną a leżącymi pod nią narządami prowadzą do szeregu problemów ortopedycznych, neurologicznych, oddechowych, laryngologicznych i stomatologicznych, które mają wpływ na chorych przez całe ich życie.

Ucisk szyjno-czaszkowy i obturacyjny bezdech senny są stanami zagrażającymi życiu oraz głównymi czynnikami przyczyniającymi się do wyższego odsetka nagłych zgonów wśród niemowląt. Śmiertelność w populacji chorych na achondroplazję jest wyższa w porównaniu z dziećmi o średnim wzroście i wynosi około 4,0-7,8% w pierwszych 2 latach życia. Chociaż zwiększone ryzyko zgonu z powodu achondroplazji jest najwyższe u najmłodszych osób, śmiertelność jest wyższa we wszystkich grupach wiekowych w porównaniu z osobami o średnim wzroście. Amerykańskie badania wskazują na krótszą o 10-15 lat ogólną średnią długość życia w porównaniu z populacją ogólną.

Powikłania

Upośledzony wzrost kości wpływa na wiele układów narządów, powodując szereg postępujących i wyniszczających objawów klinicznych oraz powikłań dotyczących chorego przez całe życie.

Tabela 5. Najczęściej występujące powikłania występujące u chorych na achondroplazję

Powikłanie	Niemowlęta (0-1 r.ż.)	Dzieci (1-13 r.ż.)	Młodzież (13-18 r.ż.)	Dorośli (>18 r.ż.)
Upośledzenie funkcji fizycznych		+	+	+
Upośledzenie funkcji społecznych		+	+	+
Ból		+	+	+
Opóźnienie w rozwoju motorycznym	+	+		
Wyzwania w zakresie motoryki małej i zręczności		+		
Hipotonia z osłabieniem	+	+		
Opóźnienie w zakresie osiągania samoopieki		+	+	+
Otyłość		+	+	+
Niższa jakość życia		+	+	+
Stenoza otworu wielkiego czaszki	+	+	+	+
Kompresja szyjno-rdzeniowa	+	+	+	+
Wodogłowie	+	+		
Zapalenie ucha środkowego/przewlekłe zaleganie płynu w uchu środkowym	+	+	+	
Niedosluch	+	+	+	+
Opóźnienie mowy		+		
Wady zgryzu		+	+	+
Kifoza	+	+	+	+
Hiperlordoza lędźwiowa		+	+	+
Ograniczone prostowanie łokci		+	+	+
Objawowa stenoza kręgosłupa		+	+	+
Niedrożność górnych dróg oddechowych	+	+	+	+
Zaburzenia oddychania podczas snu	+	+	+	+
Przykurcz zgięciowy biodra		+	+	+
Koślawość kolan		+	+	+
Nagły/przedwczesny zgon*	+	+	+	+

*nagły zgon (niemowlęta) lub przedwczesny zgon (wiek powyżej 1. r.ż.)

Niemowlęta i małe dzieci doświadczają opóźnień w zakresie osiągania kamieni milowych w rozwoju, w tym motoryki dużej, motoryki małej, komunikacji i karmienia. W wieku siedmiu lat wiele dzieci z achondroplazją nadal wymaga pomocy opiekuna w zakresie podstawowej samoopieki, w tym ubierania/rozbierania, toalety, kąpieli i pielęgnacji, a niektóre dzieci nadal wymagają nadzoru w otoczeniu społecznym.

U dorosłych chorych najczęściej występuje przewlekły ból (u 64% chorych), który u 70% dorosłych chorych z achondroplazją nie ustępuje nawet po laminiektomii lędźwiowej. Częstość występowania objawowego zwężenia kręgosłupa wynosi około 20% u osób w wieku 20 lat i 80% w wieku 60 lat. Zwężenie kręgosłupa może prowadzić do uszkodzenia rdzenia kręgowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w Rozdziale 3 AKL Wnioskodawcy.

Źródła: Borkowska 2010, Okenfuss 2020, Ireland 2010, Ireland 2012, Ireland 2014, Stender 2022, Hoover-Fong 2021b, Pauli 2019, orpha.net

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono dane uzyskane z bazy SWIAD, dotyczące skumulowanej liczby pacjentów z achondroplazją (tj. z rozpoznaniem ICD-10: Q77.4) w latach 2020-2023.

Tabela 6. Skumulowana liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: Q77.4 w latach 2020-2023

Liczba unikalnych pacjentów w grupach wiekowych	2020	2021	2022	2023
0-18 lat	181	194	251	280
powyżej 18 lat	64	91	81	119
Suma końcowa	245	284	332	399

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z bazy SWIAD.

Tabela 7. Skumulowana liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q77.4 w latach 2020-2023

Liczba unikalnych pacjentów w grupach wiekowych	2020	2021	2022	2023
0-18 lat	153	167	216	244
powyżej 18 lat	43	58	51	64
Suma końcowa	196	225	267	308

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z bazy SWIAD.

Wg danych otrzymanych z bazy SWIAD, w 2022 i 2023 roku odpowiednio 4 i 17 pacjentów otrzymywało lek VOXZOGO w RDTL.

Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do momentu ukończenia prac nad AWA otrzymano odpowiedź od jednego z nich.

Prof.dr hab.n.med. Anna Latos-Bieleńska

Poniżej przedstawiono dane przekazane przez Panią Prof. dr hab.n.med. Annę Latos-Bieleńską dot.:

- liczby dzieci żywo urodzonych z achondroplazją [Q77.4 Achondroplazja (karłowatość achondroplastyczna)], zarejestrowanych w bazie danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)⁶;
- prawdopodobnej liczby dzieci żywo urodzonych z achondroplazją, obliczona na podstawie częstości występowania 1/25 tysięcy urodzeń. żywych wg ORPHANET.

Tabela 8. Liczba dzieci żywo urodzonych z achondroplazją [Q77.4 Achondroplazja (karłowatość achondroplastyczna)] w bazie danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR).

Rok urodzenia	Kategoria wiekowa	Urodzenia żywe na terenie PRWWR	Liczba dzieci żywo urodzonych z achondroplazją [Q77.4 Achondroplazja (karłowatość achondroplastyczna)] w bazie danych PRWWR
2008	w wieku 12-17 lat	414 499	12
2009		417 589	7
2010		413 300	11
2011		388 416	9
2012		386 257	7
2013		369 576	9
Razem:			55
2014	w wieku 6-11 lat	375 160	12

⁶ „PRWWR obejmuje całą Polskę. Zgłasza lekarz, który rozpoznał wadę wrodzoną. Zgłaszanie wad jest obowiązkowe, jednak nie ma żadnych konsekwencji za niezgłoszenie, nie ma też powiązania zgłoszenia z rozliczeniem świadczeń. Zespół PRWWR koduje wady wg wytycznych Komitetu Klasyfikacji EUROCAT. Zgłoszenia weryfikujące są nadsyłane przez lekarzy genetyków klinicznych po potwierdzeniu rozpoznania klinicznego badaniem genetycznym.” [Prof.dr hab.n.med. Anna Latos-Bieleńska]

Rok urodzenia	Kategoria wiekowa	Urodzenia żywe na terenie PRWWR	Liczba dzieci żywo urodzonych z achondroplazją [Q77.4 Achondroplazja (karłowatość achondroplastyczna)] w bazie danych PRWWR
2015		369 308	13
2016		382 257	14
2017		401 982	14
2018		388 178	13
2019		374 954	17
Razem:			83
2020	w wieku 3-5 lat	355 309	18
2021		331 511	9
2022#		305 132	7
Razem:			34
2023#	≤ 2 r.ż	272 451	8
2024		?	?
Suma końcowa			172

Źródło: Prof.dr hab.n.med. Anna Latos-Bieleńska

Tabela 9. Prawdopodobna liczba dzieci żywo urodzonych z achondroplazją, obliczona na podstawie częstości występowania 1/25 tysięcy urodzeń. żywych wg ORPHANET

Rok urodzenia	Kategoria wiekowa	Urodzenia żywe na terenie całej Polski	Prawdopodobna liczba dzieci żywo urodzonych z achondroplazją, obliczona na podstawie częstości występowania 1/25 tys urodz. żywych
2008	w wieku 12-17 lat	414 499	17
2009		417 589	17
2010		413 300	17
2011		388 416	16
2012		386 257	15
2013		369 576	15
Razem:			96
2014	w wieku 6-11 lat	375 160	15
2015		369 308	15
2016		382257	15
2017		401 982	16
2018		388 178	16
2019		374954	15
Razem:			92
2020	w wieku 3-5 lat	355 309	14
2021		331 511	13
2022		305 132	12
Razem:			40
2023	≤ 2 r.ż	272 451	11
2024		?	?
Suma końcowa			228

Źródło: Prof.dr hab.n.med. Anna Latos-Bieleńska

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (<https://ptgc.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Genetyczne (<https://ptgen.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (<https://ptwwm.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (<https://pteidd.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Ortopedii Dziecięcej (<https://ppos.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne (<https://www.ptoitr.pl/>)
 - Komitet Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN (<https://www.komgen.pan.pl/>)
 - Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>);
- ogólnoeuropejskie / międzynarodowe:
 - Guidelines International Network (<https://www.g-i-n.net/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
 - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guidelines.gov/);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
 - Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en/>);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
 - Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - World Health Organization (<https://www.who.int/publications/who-guidelines/>);
 - European Paediatric Orthopaedic Society (<https://www.epos.efort.org/>)
 - Pediatric Orthopaedic Society of North America (<https://www.posna.org/>)
 - British Society for Children's Orthopaedic Surgery (<https://www.boa.ac.uk/BSCOS/>)
 - Section on Orthopaedics American Academy of Pediatrics (<https://www.aap.org/sections/ortho/>)
 - Vereinigung für Kinderorthopädie (<https://www.kinderorthopaedie.org/>)
 - ORPHANET (<https://www.orpha.net/>)
 - Online Mendelian Inheritance in Man (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)
 - The European Molecular Genetics Quality Network (<https://www.emqn.org/>)
 - Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (<https://www.ssiem.org/>)
 - American College of Medical Genetics and Genomics (<https://www.acmg.net/>)
- inne:
 - UpToDate (<https://www.uptodate.com/>);
 - Medscape (<https://www.medscape.com/>);
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google/Google Scholar z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *achondroplasia guidelines, achondroplasia treatment, achondroplasia management, recommendation, consensus, position, statement*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.11.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 26.08.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>AWMF 2023 Niemcy (Binder 2023, <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Finansowanie:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> wosorytyd został wymieniony jako jedyna opcja leczenia achondroplazji u dzieci z achondroplazją w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat, których nasady kości są nadal otwarte; w leczeniu achondroplazji u dzieci w wieku 2 lat i starszych nie ma ukierunkowanej terapii medycznej dla osób z achondroplazją - leczenie pacjentów jest przede wszystkim wspomagające i obejmuje m.in. podawanie środków przeciwbólowych w razie potrzeby, leczenie powikłań i zapewnianie pomocy; jako odpowiedni komparator dla wosorytydu dzieci z achondroplazją w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat, których nasady kości są nadal otwarte, ustalono najlepszą opiekę wspomagającą (BSC) rozumianą jako terapia zapewniająca najlepsze możliwe, zoptymalizowane pod kątem pacjenta leczenie wspomagające w celu złagodzenia objawów choroby i poprawy jakości życia; leczenie endokrynologiczne niskorosłości powinien prowadzić endokrynolog dziecięcy; zalecane jest wsparcie pediatry lub endokrynologa dziecięcego lub w indywidualnych przypadkach wsparcia ze strony psychologa dziecięcego - celem takiej pomocy psychologicznej jest m.in. wsparcie procesu adaptacji z cechą niskiego wzrostu oraz poprawa indywidualnych zasobów pacjenta w radzeniu sobie ze stresem związanym z niskorosłością; samopomoc organizowana jest w Federalnym Stowarzyszeniu Osób Niskorosłych i Ich Rodzin (niem. <i>Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien</i>, BKMF). <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych:</u> nie przedstawiono</p>
<p>Maghnie 2023 Włochy (Maghnie 2023) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów (2/5) deklaruje konflikt interesów <u>Finansowanie:</u> Biomarin Pharmaceutical Inc.; fundator nie był zaangażowany w projekt badania, zbieranie, analizę, interpretację danych, przygotowanie artykułu ani decyzję o jego przesłaniu do publikacji;</p>	<ul style="list-style-type: none"> zalecenia w formie konsensusu ekspertów wypracowanego metodą delficką nie odnoszą się bezpośrednio do metod leczenia achondroplazji opisując przede wszystkim postulowane zasady opieki nad pacjentami z achondroplazją; panel włoskich ekspertów, wśród których najliczniejszą grupę stanowili pediatrzy (w tym specjaliści pediatrii, genetyki medycznej i endokrynologii dziecięcej), podkreślił potrzebę opracowania wspólnego, wielodyscyplinarnego modelu opieki zapewniającego odpowiednią ciągłość opieki przez całe życie pacjenta z achondroplazją; do kluczowych obszarów w zakresie leczenia pacjentów z achondroplazją eksperci zaliczyli: <ul style="list-style-type: none"> wielodyscyplinarny model opieki zakładający współpracę pomiędzy klinicystami, genetykami, chirurgami i naukowcami z wielu dziedzin jako sposób na poprawę wyników leczenia pacjentów z achondroplazją. W jego skład powinien wchodzić koordynator ds. zdrowia (genetyk dziecięcy lub endokrynolog dziecięcy) oraz lekarze innych specjalności - ortopedzi, neurochirurdzy, neurologi, neuroradiolodzy, psycholog (dostępność psychologa jako stałego członka zespołu może być problematyczna we Włoszech z powodu braków kadrowych), pulmonolodzy, laryngolodzy, ortodenci i chirurdzy szczękowo-twarzowi. Sugerowana jest również obecność fizjoterapeuty. Zespół wielodyscyplinarny i koordynator ds. zdrowia odgrywają kluczową rolę w leczeniu pacjentów z achondroplazją, niemniej jednak w ciągu całego życia takiego pacjenta jeden ze specjalistów może pełnić wiodącą rolę w zależności od obciążenia i naturalnej historii choroby pacjenta z achondroplazją rozważenie zastosowania obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>, MRI) u bezobjawowych niemowląt z achondroplazją w pierwszych miesiącach życia w celu oceny połączenia szyjno-rdzeniowego i wielkości otworu wielkiego – brak pełnej zgody wśród ekspertów; potrzebę stałego monitorowania masy ciała pod kątem rozwoju otyłości i promowania zdrowego stylu życia u pacjentów z achondroplazją jako części interwencji multidyscyplinarnych; konieczność zapewnienia wsparcia nie tylko pacjentowi z achondroplazją poddawanemu zabiegom wydłużania kończyn, ale również całej jego rodzinie. jako podstawowe cele organizacyjne wielodyscyplinarnego modelu opieki nad pacjentami z achondroplazją eksperci wskazują na potrzebę opracowania standaryzowanych procedur w celu identyfikacji ośrodków referencyjnych oraz na kluczową rolę zespołu multidyscyplinarnego i skuteczną komunikację między ośrodkami (zalecany model „piasta – szprychy”, ang. <i>„hub and spoke”</i>). Taki model łączy specjalistyczną wiedzę wyspecjalizowanego ośrodka z możliwością ciągłej, lokalnej pomocy dla dorosłych pacjentów z achondroplazją w celu zapewnienia im dobrej jakości życia przez całe życie; za kluczowe obszary opieki nad pacjentem z achondroplazją eksperci uznali wczesną interwencję różnych specjalistów, opiekę spersonalizowaną i promowanie zdrowego stylu życia eksperti wskazali również na znaczenie poradnictwa genetycznego, obecności psychologa i jasnej komunikacji podczas diagnostyki prenatalnej achondroplazji. <p>Informacja na temat wosorytydu nie została uwzględniona w wytycznych.</p> <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych:</u> konsensus ekspertów (metoda delficka)</p> <p><i>Poziom zgodności (lub niezgodności) z każdym stwierdzeniem oznaczono 5-punktową skalą Likerta: [1] – zdecydowanie się nie zgadzam, [2] – raczej się nie zgadzam, [3] – ani się nie zgadzam, ani zgadzam, [4] – raczej się zgadzam, [5] – zdecydowanie się zgadzam. Konsensus zgodności dla każdego stwierdzenia osiąga się w przypadku ≥70% w zakresie wyników Likerta na poziomie 4–5 oraz ≤30% w zakresie wyników Likerta na poziomie 1–2. Z drugiej strony konsensus niezgodności osiąga się w przypadku ≥70% w zakresie wyników Likerta na poziomie 1–2 i ≤30% w zakresie wyników Likerta na poziomie 4–5.</i></p>
<p>EAF 2022 Europa (Cormier-Daire 2022) <u>Konflikt interesów:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> zalecenia w formie konsensusu ekspertów nie odnoszą się bezpośrednio do metod leczenia achondroplazji opisując przede wszystkim potencjalne bariery utrudniające terminową diagnostykę i skierowanie do ośrodka specjalistycznego pacjentów z achondroplazją w kontekście wyników audytu eksploracyjnego (<i>exploratory audit</i>) przeprowadzonego w 6 międzynarodowych ośrodkach specjalizujących się w leczeniu achondroplazji (Belgia, Francja, Hiszpania, Wielka Brytania, Włochy, Niemcy);

<p>Część autorów (9/15) deklaruje konflikt interesów</p> <p><u>Finansowanie:</u> nieograniczone (unrestricted) granty edukacyjne BioMarin, Acendis Pharma i QED Therapeutics</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eksperti Europejskiego Forum Achondroplazji (ang. <i>European Achondroplasia Forum</i>, EAF) odnoszą się do opublikowanych przez EAF w 2021 r. 6 zasad postępowania obejmujących zarządzanie chorobą przez cały okres życia osoby z achondroplazją (EAF 2021)⁷: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zasady podkreślają potrzebę stałej opieki nad osobą z achondroplazją prowadzonej przez całe jej życie przez doświadczony zespół wielodyscyplinary koordynowany przez lekarza doświadczonego w leczeniu achondroplazji. Kluczowe znaczenie ma ścisłe monitorowanie pacjenta w ciągu pierwszych 2 lat życia – <i>średnia konsensusu ekspertów</i>: 8.9 (8–10); ✓ w przypadku rozpoznania lub podejrzenia achondroplazji w okresie płodowym lub po urodzeniu rodzina powinna zostać skierowana jak najszybciej do lekarza doświadczonego w leczeniu achondroplazji w celu omówienia prognozy i leczenia - <i>średnia konsensusu ekspertów</i>: 9.3 (8–10); ✓ decyzje dotyczące zarządzania chorobą powinny być podejmowane w ramach wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego wspólnie z osobą chorującą na achondroplazję lub/i z jej rodziną - <i>średnia konsensusu ekspertów</i>: 9.6 (7-10); ✓ podstawowymi celami zarządzania chorobą jest umożliwienie przewidywania, identyfikacji i leczenia problemów, zapewnienie edukacji i wsparcie zachęcające do zdrowego stylu życia, pozytywnej samooceny i zdrowia psychicznego, autonomii i niezależności - <i>średnia konsensusu ekspertów</i>: 9.2 (8–10); ✓ pacjenci powinni mieć dostęp do różnych środków adaptacyjnych, wsparcia w celu zapewniania właściwej opieki i dostępu do zatwierdzonych opcji leczenia, gdy tylko takie będą dostępne - <i>średnia konsensusu ekspertów</i>: 8.5 (5-10); ✓ regularne monitorowanie w okresie dojrzewania i dorosłości powinno być kontynuowane w ramach wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego z doświadczeniem w leczeniu achondroplazji. Opieka powinna obejmować poradnictwo genetyczne, wsparcie w okresie przejścia w dorosłość oraz w zakresie zapewnienia dobrostanu psychoseksualnego (<i>psychosexual well-being</i>) i w czasie prowadzenia ciąży - <i>średnia konsensusu ekspertów</i>: 9.3 (8–10) • Eksperti EAF odnosząc się do uzyskanych wyników przeprowadzonego audytu (w audytowanych ośrodkach główny problem nie stanowił czas diagnozy, lecz terminowe skierowanie pacjentów z rozpoznaną achondroplazją do ośrodka specjalistycznego) w kontekście zidentyfikowanych barier utrudniających terminową diagnostykę i skierowanie do ośrodka specjalistycznego pacjentów z achondroplazją opracowali następujące zalecenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnozę achondroplazji należy postawić tak wcześnie, jak to możliwe; ✓ jeśli rutynowe badanie USG budzi obawy, należy przeprowadzić badanie drugiej linii; ✓ w przypadku rozpoznania dysplazji szkieletowej, rodzina powinna zostać skierowana do ośrodka specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu achondroplazji; ✓ należy wykonać badania genetyczne, aby uniknąć przeprowadzania badań w kierunku innych dysplazji szkieletowych; ✓ jeśli prenatalnie uzyskano pozytywny wynik testu molekularnego nie są wymagane żadne dalsze badania po urodzeniu dziecka; ✓ badanie kliniczne i radiologiczne wsparte testami molekularnymi są najskuteczniejszym sposobem potwierdzenia diagnozy achondroplazji po urodzeniu; ✓ osoby i ich rodziny powinny zostać skierowane do lekarza lub wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego specjalizującego się w leczeniu achondroplazji tak szybko, jak to możliwe w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia diagnozy achondroplazji; ✓ każdy ośrodek specjalistyczny powinien zapewniać punkt kontaktowy i dysponować publicznie dostępnymi informacjami na temat organizacji i roli każdego specjalisty w wielodyscyplinarnym zespole terapeutycznym; ✓ w krajach lub regionach, w których nie ma oficjalnych ośrodków referencyjnych lub specjalistycznych w zakresie leczenia dysplazji szkieletowej, priorytet należy nadać ich tworzeniu wraz z zachętami do poprawy struktury istniejącego wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego sprawującego opiekę nad pacjentami z achondroplazją. • współpraca między ośrodkami specjalistycznymi a organizacjami reprezentującymi pacjentów może ułatwić komunikację z rodzicami i osobami z achondroplazją oraz poprawić dostęp do opieki; • EAF zachęca wszystkie ośrodki do rozważenia przeprowadzenia podobnego audytu w celu określenia czasu diagnozy i skierowania, opracowania strategii radzenia sobie z opóźnieniami oraz usprawnienia procesu diagnozy i skierowania pacjentów do ośrodka specjalizującego się w leczeniu achondroplazji. <p>Informacja na temat wosorytydu nie została uwzględniona w wytycznych.</p> <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych:</u> nie przedstawiono</p>
<p>ICS 2022 Międzynarodowe (Savarirayan 2022) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów (24/55) deklaruje konflikt interesów <u>Finansowanie:</u></p>	<p><u>Leczenie stenozy kanału wielkiego czaszki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dekompresja otworu wielkiego czaszki jest wskazana u dzieci z achondroplazją z objawami ucisku rdzenia kręgowego ze stwierdzonymi zmian lub bez zmian w obrazie MRI rdzenia kręgowego. Dekompresja otworu wielkiego powinna być przeprowadzona przez zespół neurochirurgiczny z wcześniejszym doświadczeniem w wykonywaniu tego zabiegu u chorych z achondroplazją. • Decyzja o przeprowadzeniu dekompresji kanału wielkiego opiera się na ocenie objawów klinicznych i radiologicznych, w tym wynikach polisomnografii. <p><u>Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej wykonywana jest tonsillektomia (usunięcie migdałków podniebiennych) oraz adenoidektomia (usunięcie migdałka gardłowego).

⁷ zgodnie z informacją podaną w dokumencie EAF 2021 wysoki poziom dowodów mieścił się w granicach 8,5-9,6.

<p>Informacja o sponsorowanej pomocy logistycznej przez BioMarin Pharmaceutical Inc. bez deklarowanego wpływu ani wkładu w treść niniejszego konsensusu</p>	<ul style="list-style-type: none"> dzieci z achondroplazją z resztkowym obturacyjnym bezdechem sennym po operacji górnych dróg oddechowych powinny zostać poddane ocenie pod kątem możliwości zastosowania alternatywnych metody leczenia takich, jak stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP) <p><u>Leczenie stenozы kręgosłupa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u osób z achondroplazją z utrzymującym się bólem pleców oraz występującymi objawami neurologicznymi (chromanie przestankowe, spastyczność, skrócony dystans chodu lub dysfunkcja pęcherza lub jelit) należy rozważyć wykonanie MRI kręgosłupa oraz - jeśli jest to wskazane - przeprowadzenie zabiegu dekompresji kręgosłupa w celu złagodzenia bólu przez zespół z wcześniejszym doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju zabiegu u osób z achondroplazją u pacjentów z dojrzałym układem kostnym i achondroplazją poddawanych dekompresji kręgosłupa obejmującej więcej, niż 5 poziomów, przekraczającej obszar połączenia (<i>junctional area</i>) oraz u pacjentów z niekorzystnym ustawieniem strzałkowym (<i>unfavourable sagittal alignment</i>), w tym kifozą piersiowo-lędźwiową, w celu zapobiegania pogorszeniu kifozy kręgosłupa po zabiegu operacyjnym zaleca się wykonanie fuzji oraz stabilizacji <p><u>Leczenie kolana szpotawego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie chirurgiczne szpotawości kolan (<i>genu varum</i>) u pacjentów z achondroplazją (osteotomia lub sterowany wzrost (<i>guided growth</i>)) w celu skorygowania nieprawidłowego ustawienia kończyn dolnych) powinno być prowadzone w ośrodkach wiodących/ośrodkach doskonałości (<i>centres of excellence</i>) w leczeniu achondroplazji wskazaniami do chirurgicznej korekcji nieprawidłowego ustawienia kończyn dolnych (lub kolan szpotawych) u pacjentów z achondroplazją są uporczywy ból przyśrodkowy lub boczny w okolicy kolana, a także niestabilność (wypychanie na bok, <i>lateral thrust</i>) oraz zaburzenia chodu wpływające na sprawność funkcjonalną i fizyczną w leczeniu szpotawości kolan u pacjentów z achondroplazją nie jest wskazane stosowanie ortez <p><u>Leczenie chirurgiczne niskorosłości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w literaturze nie ma obowiązującego konsensusu, czy operacja wydłużenia kończyny powinna być wykonywana, jakie metody chirurgiczne powinny być stosowane oraz kiedy rozpocząć pierwsze chirurgiczne wydłużanie kończyny w przypadku achondroplazji jeśli pacjent z achondroplazją zdecyduje się na chirurgiczne wydłużenie kończyny zabieg powinien zostać wykonany w ośrodkach wiodących/ośrodkach doskonałości (<i>centres of excellence</i>) w leczeniu achondroplazji. Zabieg wymaga wielospecjalistycznego zespołu złożonego z ortopedy dziecięcego, pediatry, anestezjologa i fizjoterapeuty, wykonania obrazowania MRI całego kręgosłupa, odcinka szyjnego oraz podstawy czaszki. Zabieg powinien być poprzedzony konsultacją psychologiczną. <p><u>Leczenie dysfunkcji ucha środkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z achondroplazją z utrzymującym się przez 3 lub więcej miesięcy wysiękiem w uchu środkowym i z udokumentowaną utratą słuchu może być zalecane zastosowanie drenażu wentylacyjnego (tympaanostomii) <p><u>Leczenie opóźnienia rozwojowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Małe dzieci z achondroplazją z opóźnieniem w osiągnięciu rozwojowych kamieni milowych powinny pozostawać pod opieką fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych i logopedów posiadających umiejętności w tej dziedzinie <p><u>Leczenie w zakresie ortodoncji i chirurgii twarzowo-szczękowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku utrzymywania się po operacji gardła resztkowego obturacyjnego bezdechu sennego u osób z achondroplazją należy rozważyć ortodontyczne rozszerzenie szczęki (<i>maxillary orthodontic expansion</i>) i niechirurgiczne wysunięcie szczęki (<i>non-surgical protraction</i>) w celu zwiększenia objętości górnych dróg oddechowych można rozważyć objęcie osób z achondroplazją ortognatyczną opieką chirurgiczną (<i>orthognathic surgical care</i>) po zakończeniu wzrostu kości poprzez osteotomię <i>Le Fort I</i> lub <i>Le Fort III</i>. Na decyzję o przeprowadzeniu tej procedury mogą mieć wpływ względy funkcjonalne, estetyczne lub związane ze snem. <p>Autorzy wytycznych wskazują na pojawiające się nowe, precyzyjne terapie wraz ze zwiększaniem się wiedzy na temat naturalnej historii achondroplazji oraz na konieczność rewizji przedmiotowych wytycznych w celu uwzględnienia nowych doniesień naukowych i wdrożenia najlepszych praktyk postępowania terapeutycznego u osób z achondroplazją.</p> <p>Informacja na temat wosorytydu nie została uwzględniona w wytycznych.</p> <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów (metoda delficka)</u></p> <p>Poziom zgodności (lub niezgodności) z każdym stwierdzeniem oznaczono 5-punktową skalą Likerta: [1] – zdecydowanie się nie zgadzam, [2] – raczej się nie zgadzam, [3] – ani się nie zgadzam, ani zgadzam, [4] – raczej się zgadzam, [5] – zdecydowanie się zgadzam lub wstrzymuję się (jeśli uczestnik uważał, że nie ma wystarczającej wiedzy klinicznej, aby ocenić poszczególne stwierdzenie)</p>
<p>Tofts 2023 Australia (Tofts 2023) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów (3/17) deklaruje konflikt interesów <u>Finansowanie:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie osób z achondroplazją (w szczególności dzieci) wymaga zintegrowanej opieki wielospecjalistycznej - <i>poziom dowodów: nie przedstawiono, siła rekomendacji: nie przedstawiono</i> Leczenie dzieci z achondroplazją obejmuje leczenie neurochirurgiczne, ortopedyczne, laryngologiczne oraz kontrolę powikłań ze strony układu oddechowego - <i>poziom dowodów: III-2, siła rekomendacji: B.</i> Leczenie osób z achondroplazją powinno być prowadzone przez wyspecjalizowanych klinicystów w dziedzinie leczenia achondroplazji lub mających dostęp do specjalistycznego poradnictwa w koordynującej klinice specjalistycznej. Zabiegi chirurgiczne powinny być prowadzone wyłącznie w odpowiednich placówkach anestezyjologicznych i opieki wspomagającej - <i>poziom dowodów: III-2/III-3, siła rekomendacji: B.</i> <p>Autorzy wytycznych wskazują na prowadzone badania kliniczne dla kilku terapii lekowych ukierunkowanych na leczenie achondroplazji, m.in. dla wosorytydu. Wyniki badań 3 fazy sugerują korzystny wpływ wosorytydu na zwiększenie szybkości wzrostu jednak przy wciąż nieznanym wpływie leku na powikłania związane z farmakoterapią, zaburzenia postępu rozwojowego, terapię bólu czy funkcjonowanie osób z achondroplazją.</p> <p>Informacja na temat wosorytydu nie została ujęta w formie zalecenia.</p> <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów (metoda delficka)</u></p> <p><u>Siła rekomendacji (GRADE):</u> - wskazujących na stosowanie danego działania:</p>

1 – rekomendacja silna: pożądany efekt interwencji w sposób jasny przeważa nad efektami ubocznymi; interwencja powinna być zaproponowana większości pacjentom
 2 – rekomendacja słaba/warunkowa: zalecenie: przewagażądanego efektu interwencji nad efektami ubocznymi jest niepewna, gdyż dowody są niskej jakości lub pożądany efekt i objawy uboczne mogą się równoważyć; należy rozważyć alternatywne rozwiązania
 - wskazujących na niestosowanie danego działania:
 1 – rekomendacja silna: pożądany efekt interwencji w sposób jasny nie przeważa nad efektami ubocznymi; interwencja nie powinna być podejmowana u większości pacjentów
 2 – rekomendacja słaba/warunkowa: zalecenie do niestosowania interwencji: przewaga niestosowania danej interwencji w stosunku do jej stosowania jest niepewna, gdyż dowody są niskiej jakości

Poziom dowodów naukowych (GRADE):
 A – dowody wysokiej jakości: bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią nasze zaufanie do oceny efektu; ocena efektu wynika z badań randomizowanych
 B – dowody umiarkowanej jakości: za prawdopodobne należy uznać, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie do oceny efektu i mogą zmienić ocenę; ocena wynika z badań randomizowanych, ale przeprowadzonych z istotnymi ograniczeniami, do których należy m.in. brak zaślepienia, brak określenia rokowania, niestalość wyników (różnice w zależności od badanej populacji), szerokie przedziały ufności wynikające z małej grupy badanych) i z badań obserwacyjnych, gdy zaistniały okoliczności, które powodują podwyższenie jakości dowodów np. wyraźne są efekty zastosowanej interwencji
 C – dowody niskiej jakości: za wysoce prawdopodobne należy uznać, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na nasze zaufanie do oceny efektu i jest prawdopodobne, że ocena zostanie zmieniona; ocena efektu wynika z badań obserwacyjnych
 D – dowody bardzo niskiej jakości: jakakolwiek ocena efektu jest bardzo niepewna

Poziom dowodów naukowych (NHMRC):

Poziom dowodów	Opis
A	Dowody mogą być godne zaufania w zakresie praktyki
B	Dowody w większości sytuacji mogą być godne zaufania w zakresie praktyki
C	Dowody dostarczają pewnego wsparcia dla zaleceń, ale należy zachować ostrożność w ich stosowaniu
D	Dowody są słabe, a zalecenia należy stosować ostrożnie
✓	Zalecane najlepsze praktyki oparte na doświadczeniu klinicznym i opinii ekspertów

Sila rekomendacji (NHMRC):

Sila zaleceń	Interwencja	Diagnoza	Prognoza	Etiologia	Badania przesiewowe
I	Przegląd systematyczny badań poziomu II	Przegląd systematyczny badań poziomu II	Przegląd systematyczny badań poziomu II	Przegląd systematyczny badań poziomu II	Przegląd systematyczny badań poziomu II
II	RCT	Badanie dokładności testu z niezależnym, zaślepieniem porównaniem z ważnym standardem odniesienia, wśród kolejnych pacjentów z określonym obrazem klinicznym	Badanie prospektywne kohortowe	Badanie prospektywne kohortowe	RCT
III-1	Pseudorandomizowane badanie kontrolowane (alternatywna alokacja innej metody)	Badanie dokładności testu z niezależnym, zaślepieniem porównaniem z ważnym standardem odniesienia, wśród kolejnych pacjentów z określonym obrazem klinicznym	Wszystko albo nic	Wszystko albo nic	Pseudorandomizowane badanie kontrolowane (alternatywna alokacja innej metody)
III-2	Badanie porównawcze z jednoczesnymi grupami kontrolnymi: • Badanie eksperymentalne nierandomizowane • Badanie kohortowe • Badanie typu case-control • Przerwane analizy szeregów czasowych z grupą kontrolną	Porównanie ze standardem odniesienia, który nie spełnia kryteriów wymaganych dla poziomu II i III-1	Analiza czynników prognostycznych wśród nieleczonych pacjentów w grupie kontrolnej w RCT	Retrospektywne badanie kohortowe	Badanie porównawcze z jednoczesnymi grupami kontrolnymi: • Badanie eksperymentalne nierandomizowane • Badanie kohortowe • Badanie typu case-control
III-3	Badanie porównawcze bez jednoczesnych grup kontrolnych: • Historyczne badanie kontrolne (historical control study)	Diagnostyczne badanie typu case-control	Retrospektywne badanie kohortowe	Badanie typu case-control	Badanie porównawcze bez równoczesnych kontroli: • Historyczne badanie kontrolne (historical control study)

		<ul style="list-style-type: none"> • Dwa lub więcej badań jednoramiennych • Przerwane analizy szeregów czasowych bez równoległej grupy kontrolnej 				<ul style="list-style-type: none"> • Dwa lub więcej badań jednoramiennych
IV	Analizy przypadków z wynikami po teście lub przed testem/po teście	Badanie wydajności diagnostycznej (brak standardu odniesienia)	Serie przypadków lub badanie kohortowe pacjentów w różnych stadiach choroby	Badanie przekrojowe	Analizy przypadków	
<p>Llerena 2022 [i] Ameryka Południowa (Llerena 2022) <u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy (18/18) deklaruje konflikt interesów <u>Finansowanie:</u> Wsparcie finansowane ze strony BioMarin Farmaceutica do Brasil LTDA.</p>	<p><u>Leczenie stenozy kanału wielkiego czaszki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u dzieci z achondroplazją z występującymi objawami ucisku rdzenia kręgowego z lub bez zmian w obrazowaniu MRI wskazana jest dekompresja otworu wielkiego czaszki. Powinna być przeprowadzona przez przeszkolony zespół neurochirurgów mający doświadczenie w wykonywaniu takiego zabiegu u pacjentów z achondroplazją. <p><u>Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z achondroplazją z występującym bezdechem sennym zwykle wymagają zabiegów otolaryngologicznych (adenoidektomia i/lub tonsillektomia, implantacja rurki wentylacyjnej). <p><u>Leczenie wodogłowia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest utworzenie przetoki w przypadku występowania objawów związanych z wodogłowiem (wentrykulostomia) <p><u>Leczenie szpotawości kolan:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z achondroplazją zabieg osteotomii w celu korekcji szpotawości kolan może być wykonany u dzieci od około 8. roku życia. • u dzieci z achondroplazją po 2 roku życia ze szpotawością kolan i występującymi objawami bólowymi lub niestabilnością należy rozważyć leczenie chirurgiczne (w niektórych przypadkach osteotomię kości piszczelowej). • możliwe jest również leczenie z zastosowaniem techniki kierowanego wzrostu (zabieg powinien być wykonany u dzieci poniżej 5. roku życia). Osteotomię oraz zabieg sterowanego wzrostu można wykonywać jednocześnie) <p><u>Leczenie chirurgiczne niskorosłości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania do zabiegu wydłużania kończyn są kontrowersyjne. Wydłużanie kończyn dolnych u wybranych osób z achondroplazją może zwiększyć wzrost, poprawić proporcje ciała, funkcjonalność, samoocenę oraz jakość życia. Wydłużenie kości ramiennej może poprawić niezależność oraz możliwość dbania o higienę osobistą. Obustronne wydłużenie kości ramiennej może poprawić niezależność oraz proporcje ciała osób z achondroplazją. • podczas zabiegu wydłużania kończyn można przeprowadzić jednoczesną korekcję deformacji zgięciowej łokcia u osób z achondroplazją <p><u>Leczenie dysfunkcji ucha środkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w okresie niemowlęcym blisko połowa osób z achondroplazją wymaga założenia drenażu wentylacyjnego (tyimpanostomii) <p>Informacja na temat wosorytydu nie została uwzględniona w wytycznych.</p> <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych:</u> nie przedstawiono</p>					
<p>SBP 2023 Brazylia (Crésio 2023) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Finansowanie:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Farmakoterapia niskorosłości:</u></p> <p>Nie ma długoterminowych badań dotyczących interakcji leków z wosorytydem. Przypuszcza się jednak, że ilość interakcji wosorytydu z innymi lekami może być ograniczona ze względu na mechanizm działania leku. W związku z tym wosorytyd uznaje się za skuteczny i bezpieczny w leczeniu niskorosłości u pacjentów z achondroplazją szczególnie tych, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie. Wciąż jednak istnieje potrzeba przeprowadzenia większych, ewolucyjnych badań z wczesnym rozpoczęciem leczenia wosorytydem w zakresie poprawy możliwości leczenia także innych objawów achondroplazji (dysproporcja kończyn, zwężenie kanału wielkiego)</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne niskorosłości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększanie wzrostu za pomocą chirurgicznego wydłużania kończyn u osób z achondroplazją jest trudne i kontrowersyjne, a sama procedura chirurgiczna, której towarzyszą liczne komplikacje, jest czasochłonna i skomplikowana <p><u>Leczenie przeciwbólowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecnie zalecanym podejściem jest analgezja multimodalna w leczeniu bólu u dzieci. Niemniej jednak integracja różnych metod takich, jak znieczulenie przewodowe, fizjoterapia, ortezy, rehabilitacja, skuteczne interwencje psychospołeczne, wsparcie duchowe oraz inne integracyjne metody nefarmakologicznej zmniejszania bólu działają synergicznie, kontrolując skuteczniejsze łagodzenia bólu u dzieci (oszczędzając leczenie opioidami) z mniejszą liczbą skutków ubocznych, niż pojedynczy środek przeciwbólowy lub analgezja wielolekowa. <p><u>Edukacja włączająca i socjalizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zadbać o zapewnienie osobom z achondroplazją specjalistycznej opieki od najmłodszych lat mając na celu perspektywę ich włączenia do sektora edukacji i pracy. Takie wsparcie wymaga uważnego monitorowania u pediatrii i specjalistów ortopedii, neurologii, endokrynologii, otolaryngologii, psychologii i stomatologii. Ważne ogniwo wsparcia dla osób z achondroplazją stanowi rodzina. Takie wielospecjalistyczne wsparcie osoby z achondroplazją ma na celu zapobieganie i skuteczne radzenie sobie z powikłaniami choroby, poprawę jakości życia sprzyjając jej niezależności i inkluzji społecznej. Funkcjonowanie osoby z achondroplazją w 					

środowisku szkolnym przynosi korzyści wszystkim, a doświadczenie interakcji między różnymi ludźmi ma fundamentalne znaczenie dla pełni rozwoju psychospołecznego.

Sila rekomendacji, poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono

Podsumowanie

W odniesieniu do analizy Wnioskodawcy analitycy Agencji zidentyfikowali 4 dodatkowe dokumenty wytycznych klinicznych opublikowane po dacie rejestracji wosorytydu (AWMF 2023, Maghnie 2023, SBP 2023, EAF 2022).

W brazylijskich wytycznych wosorytyd uznaje się za skuteczny i bezpieczny w leczeniu niskorosłości u pacjentów z achondroplazją szczególnie tych, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie, aczkolwiek wosorytyd w tym kraju został dopuszczony do stosowania u dzieci z achondroplazją w wieku ≥ 2 lat (SBP 2023). Wosorytyd został wymieniony w niemieckich wytycznych jako jedyna opcja leczenia achondroplazji u dzieci z achondroplazją w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat, których nasady kości długich nie są zamknięte (AWMF 2023).

Wytyczne australijskie wskazują na prowadzone badania kliniczne dla kilku terapii lekowych ukierunkowanych na leczenie achondroplazji, m.in. dla wosorytydu, niemniej jednak informacja na temat wosorytydu nie została ujęta w formie zalecenia (Tofts 2023). Z kolei autorzy wytycznych międzynarodowych odnotowują pojawiające się nowe, precyzyjne terapie achondroplazji podkreślając konieczność rewizji przedmiotowych wytycznych w celu uwzględnienia nowych doniesień naukowych i wdrożenia najlepszych praktyk postępowania terapeutycznego u osób z achondroplazją (ICS 2022). Podobnie w wytycznych brazylijskich podkreśla się potrzebę przeprowadzenia dalszych badań z wczesnym rozpoczęciem leczenia wosorytydem w zakresie poprawy możliwości leczenia także innych objawów achondroplazji (dysproporcja kończyn, zwężenie kanału wielkiego) (SBP 2023).

Większość odnalezionych wytycznych zawiera przede wszystkim zalecenia dotyczące kompleksowego modelu opieki i wsparcia dla pacjentów z achondroplazją (AWMF 2023, Tofts 2023, Maghnie 2023, EAF 2022), a także w zakresie edukacji włączającej i socjalizacji (SBP 2023). Ze względu na trwałe, głębokie oraz doświadczane przez całe życie wpływy choroby na wszystkie obszary funkcjonowania osób z achondroplazją wytyczne zalecają zapewnienie takim osobom zintegrowanej opieki wielospecjalistycznej realizowanej przez interdyscyplinarny zespół terapeutyczny doświadczony w leczeniu achondroplazji i dysplazji szkieletowych (Tofts 2023, Maghnie 2023, EAF 2022).

Wytyczne międzynarodowe oraz południowoamerykańskie wskazują na zalecenia w zakresie leczenia chirurgicznego niskorosłości, stenozy kanału wielkiego czaszki, obturacyjnego bezdechu sennego, kolana szpotawego, dysfunkcji ucha środkowego (Llerena 2022, ICS 2022), stenozy kręgosłupa, opóźnienia rozwojowego, leczenia w zakresie ortodoncji i chirurgii twarzowo-szczękowej (ICS 2022), leczenia wodogłowia u osób z achondroplazją (Llerena 2022) oraz leczenia przeciwbólowego (SBP 2023). Autorzy wytycznych międzynarodowych wskazują na brak konsensusu w literaturze na temat leczenia chirurgicznego niskorosłości osób z achondroplazją z wykorzystaniem zabiegu wydłużania kończyn (ICS 2022). Z kolei autorzy wytycznych południowoamerykańskich oraz brazylijskich podkreślają kontrowersyjność wskazań do przeprowadzenia takiego zabiegu (Llerena 2022, SBP 2023).

W toku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono konsensus Australijskiej Grupy Roboczej ds. Wosorytydu (ang. *Australian Vosoritide Working Group*, AVWG 2024) zawierający zalecenia dotyczące optymalnego stosowania wosorytydu u dzieci z achondroplazją w Australii [Tofts 2024].

W czasie wyszukiwania wytycznych odnaleziono również informację o przygotowywanym opracowaniu NICE nt. zastosowania wosorytydu w leczeniu achondroplazji u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (NICE 2024 (tbc)).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano jedną opinię. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono tylko wybrane pytania z kwestionariusza, do których odniósł się Ekspert).

Tabela 11. Zestawienie informacji pozyskanych na podstawie opinii eksperta klinicznego

Pytania kwestionariusza	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska, Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Epidemiologia	Ekspert przekazał dodatkowy załącznik obejmujący dane epidemiologiczne dotyczące achondroplazji wg zgłoszeń do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych oraz wg ORPHANET (dane przedstawiono w rozdziale 3.3 – Tabela 8 i Tabela 9)

Pytania kwestionariusza	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska, Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
<p>Jaki jest średni wiek chorych na achondroplazję, w którym zostają zdiagnozowani (w Polsce)?</p>	<p><i>Achondroplazja jest dysplazją kostną, która ma tak charakterystyczny obraz kliniczny, że rozpoznanie kliniczne jest możliwe już przy urodzeniu i stawia je lekarz neonatolog i/lub lekarz genetyk. Potwierdza to także Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR): do roku 2014 zgłoszenia do PRWWR dotyczyły wad stwierdzonych do ukończenia przez dziecko 2 roku życia; od 2015 roku zgłaszane są wady stwierdzone do ukończenia 18 roku życia; dzieci z achondroplazją były zawsze zgłaszane w pierwszym roku życia dziecka.</i></p> <p><i>W ok. 20% przypadków achondroplazję ma jedno z rodziców i wówczas rozpoznanie u dziecka stawia się zazwyczaj już prenatalnie, a w 80% przypadków rodzice są zdrowi, a choroba dziecka jest de novo. Diagnostyka genetyczna achondroplazji jest w ramach świadczeń gwarantowanych. Badanie genetyczne jest proste metodycznie, jest dobry dostęp do tego badania. W AOS małe dzieci wymagające diagnostyki genetycznej są kierowane do poradni genetycznej jako „pilne” i diagnostyka molekularna jest zwykle przeprowadzona w pierwszym roku życia dziecka.</i></p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</p>	<p><i>Nie ma alternatywnej terapii. W pojedynczych przypadkach pacjenci mają zabieg wydłużania kończyn metodą Ilizarowa, jest to terapia długotrwała, bolesna i przynosząca jedynie częściowy efekt kosmetyczny, ale nie znosząca wszystkich typowych dla achondroplazji zaburzeń, w tym niektórych z zagrożeniem życia.</i></p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Voxzogo w omawianym wskazaniu?</p>	<p><i>Nie ma takiego zagrożenia, jeśli rozpoznanie kliniczne achondroplazji zostanie potwierdzone badaniem genetycznym (stwierdzenie mutacji w genie FGFR3).</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2024.79), obecnie nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne technologie lekowe.

Natomiast należy podkreślić, że leczenie pacjentów z achondroplazją wosorytydem dostępne było w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, umożliwiającego finansowanie terapii lekowych niefinansowanych ze środków publicznych w danym wskazaniu.

Zgodnie z najnowszym Komunikat Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2024 r.⁸ produkt leczniczy Voxzogo znajduje się na liście listę produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pierwszy raz pojawił się na ww. wykazie w sierpniu 2023 r. Jednocześnie pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym niepodlegającym finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych przed dniem obowiązywania właściwego wykazu, mają prawo do kontynuacji leczenia pod warunkiem udowodnienia skuteczności dotychczasowego leczenia.

Z danych uzyskanych od NFZ (baza SWIAD) wynika, iż w 2023 roku leczeniem wosorytydem w ramach RDTL objętych było 17 pacjentów.

Dodatkowo, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870 z późn. zm.) w ramach przedmiotowego wskazania (ICD-10: Q77.4) możliwe jest wykonanie refundowanego zabiegu operacyjnego z wykorzystaniem procedur ICD-9 w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego:

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

⁸ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych18>

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>BSC – brak leczenia prowzrostowego dedykowanego achondroplazji</p>	<p>APD Wnioskodawcy:</p> <p><i>Wosorytyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych na achondroplazję w wieku 4 miesięcy i starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte.</i></p> <p><i>Obecnie w Polsce nie jest dostępna żadna terapia pozwalająca wyleczyć chorego, ani też żadna inna terapia farmakologiczna o działaniu przyczynowym, skierowanym na mechanizm biologiczny choroby jaką jest achondroplazja.</i></p> <p><i>Ewentualnymi terapiami wspomnianymi przez zagraniczne wytyczne kliniczne oraz ekspertów klinicznych są: hormon wzrostu (somatotropina) oraz metoda wydłużania kości.</i></p> <p><i>Jak wspomniano w rozdziale 3.7.3, hormon wzrostu nie jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia achondroplazji, jak również nie jest finansowany w populacji docelowej. Jest on formą leczenia stosowaną wyłącznie w Japonii. Co więcej, nie wykazano istotnej skuteczności stosowania hormonu wzrostu u chorych na achondroplazję. Polscy eksperci kliniczni wskazują, że hormon wzrostu jest stosowany u nielicznych pacjentów w Polsce, ale jak wspominają, metoda ta nie jest skuteczna. Hormon wzrostu nie stanowi zatem potencjalnego komparatora dla wosorytydu.</i></p> <p><i>Metoda wydłużania kości, jest jedyną metodą w Polsce wpływającą na zmianę wysokości chorych (długości kości długich). Jest ona finansowana z budżetu płatnika publicznego, jednakże jest ona obciążona szeregiem ograniczeń. Zabieg ten jest mechanicznym rozciąganiem kości przy użyciu zewnętrznego stabilizatora. Z uwagi na koszty zabiegu, najczęściej wykonywany jest zabieg metodą Ilizarova.</i></p> <p><i>Zabieg wydłużania kości zwiększa długość kończyn u chorych, jednakże uznaje się go za kontrowersyjny w populacji chorych na achondroplazję. Metoda wydłużania kości jest jedyną metodą w Polsce, która wpływa na zmianę wzrostu chorych (długość kości długich), (...). Metoda wydłużania kończyn nie ma wpływu na genetyczną przyczynę choroby, tj. nie wpływa na wzrost pozostałych kości i kostnienia śródchrzęstnego w całym ciele chorego. Nie redukuje także wpływu na powszechnie występujące w tej populacji powikłania np. związane z deformacjami kręgosłupa, czy stenozą otworu wielkiego czaszki. Wydłużanie kości długich, np. metodą Ilizarova, nie stanowi zatem odpowiedniego komparatora dla wosorytydu. Co więcej, warto zauważyć, że pomimo finansowania ze środków publicznych, zabieg obciążony jest szeregiem ograniczeń i powikłań, które znacząco obniżają jakość życia chorego. Potwierdza to nieprzydatność wydłużania kończyn jako właściwego komparatora dla wosorytydu.</i></p> <p><i>Procedura wydłużania kości wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań (nawet do 100% chorych) oraz silnym bólem. W czasie trwania wydłużania kości obserwuje się występowanie zakażeń oraz złamań/deformacji kości, a także wiąże się on z wysokim poziomem stresu dla chorych. (...) Polscy eksperci kliniczni wskazują na konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu kilkakrotnie na jednej kończynie. Eksperti również wskazują, że jest to metoda wieloletnia, obniżająca jakość życia i nie jest chętnie wybierana przez chorych w Polsce.</i></p> <p><i>Pozostałe zabiegi oraz leki stosowane u chorych na achondroplazję, są wyłącznie stosowane w ramach BSC. Ma ono na celu łagodzenie objawów i chorób współistniejących. BSC obejmuje wiele inwazyjnych procedur chirurgicznych. Dodatkowo w ramach BSC wymienia się wsparcie fizjoterapeutyczne, logopedyczne i psychologiczne. Ścisłe monitorowanie chorych jest konieczne u wszystkich chorych.</i></p>	<p>Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 ChPL VOXZOGO®.</p> <p>Komentarz: <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u></p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na hipochondroplazję.	<p>Brak uwag</p> <p><i>/Agencja wezwała Wnioskodawcę do uzupełnienia niezgodności z wymaganiami minimalnymi w postaci uwzględnienia zapisów uzgodnionego programu lekowego we wszystkich analizach Wnioskodawcy. Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia, które w opinii analityków Agencji są wystarczające.</i></p>
Interwencja	<p>Wosorytyd podawany podskórnie w dawkach 15-30 µg/kg mc./dobę.</p> <p>Szczegółowe dawkowanie leku zgodnie z ChPL VOXZOGO®.</p>	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
Komparatory	BSC rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm achondroplazji.	Niezgodny z założeniem.	Brak uwag
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.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). 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). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne Opisy przypadków Opracowania pogładowe 	Brak uwag
	Publikacje pełnotekstowe. Włączano abstrakty konferencyjne do badań pierwotnych, zawierające wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Publikacje niezgodne z założeniami.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase, the Cochrane Library. Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (achondroplazja) oraz interwencji badanej (wosorytyd). Data wyszukiwania aktualizacyjnego w ramach AKL Wnioskodawcy v 1.1: 28.10.2024 r.

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków, a w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. W opinii analityków Agencji wątpliwości może budzić zastosowanie dwóch słów kluczowych na rzecz kwerendy dotyczącej populacji (tj. *achondroplasy*, *achondrosis*), jednak biorąc pod uwagę brak wyników wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla tych zapytań nie wpływa to na finalną poprawność wyszukiwania. Należy również podkreślić, że Wnioskodawca w celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosował zapytanie [embase]/lim, co potencjalnie może wpływać na czułość wyszukiwania w odniesieniu do publikacji niezindeksowanych. Ponadto zidentyfikowano niespójność zapisu co do zastosowanego ograniczenia – w strategii wyszukiwania w Tabeli 100 w AKL Wnioskodawcy (str. 263) wskazano na zastosowanie zapytania [embase]/lim, natomiast w opisie zastosowanej strategii (Rozdział 3.4 w AKL Wnioskodawcy) opisano zastosowanie zapytania [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach w bazach Cochrane Library, MEDLINE przez PubMed oraz EMBASE przez Ovid z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii oraz populacji (m.in. vosoritide, Voxzogo, achondroplasia, achondroplasy). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 6.11.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych dodatkowych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne, w tym:

- 2 badania z randomizacją:

- badanie 111-301 z fazą przedłużoną 111-302 – publikacja Savarirayan 2020 (badanie główne) i Savarirayan 2021, Savarirayan 2024_brief report⁹ (przedłużenie badania) oraz abstrakty konferencyjne 111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf, 111-302 (Savarirayan 2024a)_ab konf a także postery 111-302 (Savarirayan 2024)_poster, 111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster (przedłużenie badania). Dodatkowo ekstrakcję wyników dla fazy przedłużonej badania uzupełniono w oparciu o dokument [REDACTED]
- badanie 111-206 wraz z fazą przedłużoną 111-208 – publikacja Savarirayan 2024 (badanie główne) oraz abstrakt konferencyjny 111-208 (Savarirayan 2024)_ab konf, a także poster 111-208 (Savarirayan 2024)_poster. Dodatkowo ekstrakcję wyników dla fazy przedłużonej badania uzupełniono w oparciu o dokument [REDACTED]
- 1 badanie eksperymentalne jednoramienne:
 - badanie 111-202 z fazą przedłużoną 111-205 – publikacja Savarirayan 2019 (badanie główne) oraz abstrakt konferencyjny 111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf, a także poster 111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster (faza przedłużona badania). Dodatkowo ekstrakcję wyników dla fazy przedłużonej badania uzupełniono w oparciu o dokument [REDACTED]

Oba włączone RCTs porównywały skuteczność i bezpieczeństwo WOS z PLC w populacji pacjentów z achondroplazją, natomiast przedłużone fazy badań głównych umożliwiały długoterminową ocenę wosorytydu.

Ponadto do AKL Wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie wtórne – przegląd systematyczny (Murton 2023);
- 3 badania RWE (Kunkel 2023_ab konf, Cormier-Daire 2023_poster, Allegri 2024_ab konf¹⁰);
- 1 publikację z odniesień bibliograficznych do opisu przedłużeń badań pierwotnych oraz opisu analizy porównawczej: 111-208 (Savarirayan 2024_b)_ab konf.

W opinii analityków Agencji włączone do przeglądu badania RWE nie spełniają kryteriów włączenia (brak publikacji pełnotekstowej).

⁹ Badanie uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy na wniosek Agencji na etapie uzupełnień wymagań minimalnych

¹⁰ Badanie zidentyfikowane w ramach przeszukania aktualizacyjnego Wnioskodawcy

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie 111-301 + faza przedłużona badania (111-302)</p> <p><i>Savarirayan 2020 (Savarirayan 2021, Savarirayan 2024_brief report oraz abstrakty konferencyjne: Savarirayan 2024, Savarirayan 2024a i poster: Savarirayan 2024, Savarirayan 2024a)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • główna faza badania: 52 tyg. • faza przedłużona: Savarirayan 2021: uczestnicy ukończyli 1 rok fazy przedłużonej badania, łączny czas badania WOS: 2 lata dla grupy początkowo zrandomizowanej do interwencji badanej i 1 rok dla grupy początkowo zrandomizowanej do grupy kontrolnej; w materiałach od Wnioskodawcy (CSR 111-302) - okres obserwacji do 4 lat <p><u>Interwencja:</u> WOS 15 µg/kg 1xd s.c.</p> <p><u>Komparator:</u> PLC: 1xd s.c.</p> <p><u>Faza przedłużona badania:</u> wszyscy pacjenci otrzymywali WOS 15 µg/kg 1xd s.c.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Główna faza badania: <ul style="list-style-type: none"> – wiek 5-18 r.ż.; – potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji; – ukończone co najmniej 6 mies. wstępnego badania obserwacyjnego wzrostu (badanie 111-901); – ambulatoryjne leczenie. • Przedłużona faza badania: <ul style="list-style-type: none"> – ukończenie 52-tyg. badania 111-301. <p><u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Główna faza badania: <ul style="list-style-type: none"> – radiologiczne objawy zaniku płytek wzrostu; – planowana operacja kości; – ciężki nieleczony bezdech senny; – schorzenia lub zabiegi wpływające na wzrost. <p><u>Liczba pacjentów</u> (faza główna → faza przedłużona badania) WOS: N=60→N=58 PLC: N=61→N=61</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana AGV względem wartości początkowych; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych; • zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych; • jakość życia - zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL, QoLISSY i WeeFIM względem wartości początkowych; • profil bezpieczeństwa.
<p>Badanie 111-206 (NCT03583697) + przedłużona faza badania (111-208)</p> <p><i>Savarirayan 2024 (Savarirayan 2024_ab konf, Savarirayan 2024_poster, ██████████)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, międzynarodowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie, fazy II</p> <p><u>Okres obserwacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • główna faza badania: 52 tyg. • faza przedłużona: ██████████ <p><u>Interwencja:</u> WOS: 1xd s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 24-59 mies.: 15 µg/kg; • wiek ≤23 mies.: 30 µg/kg. <p><u>Komparator:</u> PLC: 1xd s.c.</p> <p><u>Faza przedłużona badania:</u> wszyscy pacjenci otrzymywali WOS 15 µg/kg 1xd s.c.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Główna faza badania: <ul style="list-style-type: none"> – wiek 3-59 mies.; – potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji; – początkowa roczna szybkość wzrostu; • Przedłużona faza badania: <ul style="list-style-type: none"> – ukończenie 52-tyg. badania 111-206. <p><u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Główna faza badania: <ul style="list-style-type: none"> – niski wzrost z przyczyn innych niż ACH; – współistniejące zaburzenia endokrynologiczne; – nieprawidłowa czynność lub rytm serca; – ucisk rdzenia kręgowego szyjno-rdzeniowego; – masę ciała <5 kg; – planowane lub historia operacji wydłużania kończyn; – złamania kości długich w czasie 6 mies. przed włączeniem do badania. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa; • zmiana wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów</u> WOS: $N_i=32$; Kohorta 1 (24-59 mies.): $N_{i1}=15$; Kohorta 2 (6-23 mies.): $N_{i2}=8$; Kohorta 3 (<6 mies.): $N_{i3}=8$ PLC: $N_k=32$ Kohorta 1 (24-59 mies.): $N_{k1}=16$; Kohorta 2 (6-23 mies.): $N_{k2}=8$; Kohorta 3 (<6 mies.): $N_{k3}=8$</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana w wynikach rezonansu magnetycznego względem wartości początkowych; jakość życia – zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL, WeeFIM II, BSID-III względem wartości początkowych.
<p>Badanie 111-202 (NCT02055157) + przedłużona faza badania 111-205 (NCT02724228) Savarirayan 2019 (Hoover-Fong 2024_ab konf; Hoover-Fong 2024_poster; [redacted]) Źródło finansowania: BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, mające na celu ustalenie dawki</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główna faza badania: 24 mies. faza przedłużona: mediana okresu obserwacji: 42 mies.; [redacted] <p><u>Interwencja:</u> WOS: 1xd s.c. Główna faza badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1: 2,5 µg/kg (6 mies.); 7,5 µg/kg, następnie 15,0 µg/kg (kolejne 18 mies.); Kohorta 2: 7,5 µg/kg (6 mies.); 15,0 µg/kg (kolejne 18 mies.); Kohorta 3: 15,0 µg/kg (6 mies.); 15,0 µg/kg (kolejne 18 mies.); Kohorta 4: 30,0 µg/kg (6 mies.); 30,0 µg/kg (kolejne 18 mies.); <p>Faza przedłużona badania: kontynuacja wyznaczonej wcześniej dawki WOS (15,0 lub 30,0 µg/kg).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Główna faza badania: <ul style="list-style-type: none"> wiek 5-14 r.ż.; potwierdzone genetycznie rozpoznanie achondroplazji; ukończone ≥ 6 mies. badania obserwacyjnego, w którym ustalono wyjściową roczną szybkość wzrostu chorych (NCT01603095). Przedłużona faza badania: <ul style="list-style-type: none"> ukończenie 24-mies. głównej fazy badania (111-202). <p><u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Główna faza badania: <ul style="list-style-type: none"> hipochondroplazja lub niski wzrost z przyczyn innych niż ACH; choroby współtowarzyszące tj. niedoczynność lub nadczynność tarczycy, cukrzyca insulinozależna, choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym, choroba zapalna jelit (IBD), neuropatia autonomiczna; zamknięcie nasad kości; historia chorób tj. niewydolność nerek, niedokrwistość, ciśnienie skurczowe <75 mm Hg lub niedociśnienie, określone choroby sercowo-naczyniowe, udokumentowany niedobór witaminy D; <p><u>Liczba pacjentów</u> (faza główna → faza przedłużona badania) $N_1=8$; $N_2=8$ → $N_1+N_2=12$ $N_3=10$ → $N_3=10$ $N_4=9$ → $N_4=8$</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa; określenie dawki WOS; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.6.2 oraz 17.10 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe badania (RWE - Cormier Daire 2023, Kunkel 2023, Allegri 2024) włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.6.2 oraz 17.10 AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji odstąpili od ich prezentacji, gdyż nie spełniają kryteriów włączenia (brak publikacji pełnotekstowej).

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania wtórnego* włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Cel badania	Metodyka	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2				
Murton 2023	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa metod stosowanych w leczeniu achondroplazji oraz zidentyfikowanie danych dotyczących oceny jakości życia (HRQoL) chorych.</p> <p>W ramach PS poszukiwano również danych dotyczących wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, kosztów i oceny ekonomicznej w przypadku achondroplazji.</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> przegląd systematyczny</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, the University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), the Cochrane Library; Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych i strony internetowe organizacji HTA oraz ekonomicznych i materiały konferencyjne od 2018 r.</p> <p>Data przeszukania baz: do czerwiec 2021 r.</p> <p><u>Populacja docelowa – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci pediatryczni (w wieku <18 lat) z achondroplazją; • pacjenci z aktywnymi lub „otwartymi” płytkami wzrostu; • populacje mieszane, jeśli wyniki dla pacjentów pediatrycznych z achondroplazją były raportowane oddzielnie. <p><u>Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi CNP • terapie hormonem wzrostu • inhibitory FGFR3 • SoC lub placebo • chirurgiczne wydłużanie kończyn <p><u>Metodyka włączanych badań pierwotnych</u> (dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu achondroplazji): RCTs, non-RCTs, z grupą kontrolną lub jednoramienne, badania obserwacyjne.</p> <p><u>Liczba włączonych badań pierwotnych (dla WOS):</u> 4, w tym jedno RCT fazy 3 + faza przedłużona (111-301 + 111-302) oraz jedno non-RCT, fazy drugiej, badanie eskalacji dawki + faza przedłużona (111-202 + 111-205)</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</u></p> <table border="1" data-bbox="577 906 1776 1200"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 906 1187 943">Skuteczność</th> <th data-bbox="1187 906 1776 943">Bezpieczeństwo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="577 943 1187 1200"> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wzrostu; • szybkość wzrostu; • stosunek górnego do dolnego segmentu ciała lub ocena innych proporcji ciała; • Z-score dla wzrostu; • obrazowanie MRI; • FAH; • wiek kostny; • gęstość mineralna kości; • poziom IGF-1 </td> <td data-bbox="1187 943 1776 1200"> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AE); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgon; • przerwanie leczenia z powodu AE; • przerwanie leczenia z powodu AE związane z leczeniem; • zmiany morfologiczne/jakościowe kości; </td> </tr> </tbody> </table>	Skuteczność	Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wzrostu; • szybkość wzrostu; • stosunek górnego do dolnego segmentu ciała lub ocena innych proporcji ciała; • Z-score dla wzrostu; • obrazowanie MRI; • FAH; • wiek kostny; • gęstość mineralna kości; • poziom IGF-1 	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AE); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgon; • przerwanie leczenia z powodu AE; • przerwanie leczenia z powodu AE związane z leczeniem; • zmiany morfologiczne/jakościowe kości; 	<p>Kryteria Cook’a: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej jakości</p>
Skuteczność	Bezpieczeństwo						
<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wzrostu; • szybkość wzrostu; • stosunek górnego do dolnego segmentu ciała lub ocena innych proporcji ciała; • Z-score dla wzrostu; • obrazowanie MRI; • FAH; • wiek kostny; • gęstość mineralna kości; • poziom IGF-1 	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AE); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgon; • przerwanie leczenia z powodu AE; • przerwanie leczenia z powodu AE związane z leczeniem; • zmiany morfologiczne/jakościowe kości; 						

* na podstawie AKL Wnioskodawcy oraz publikacji źródłowej

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.6.1 oraz 17.8 AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badania włączone do analizy oceniono następująco:

- badania z randomizacją (111-301 i 111-206)
 - ocena wg skali Jadad: 5/5 pkt,
 - ocena wg narzędzia RoB-2 – zarówno ogółem, jak i w poszczególnych kategoriach, ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie;
- fazy przedłużone badań z randomizacją (111-302 i 111-208) – ocena wg skali NICE: 7/8 pkt;
- badanie eksperymentalne jednoramienne + faza przedłużona badania (111-202, 111-205) – ocena wg skali NICE: 7/8 pkt;
- przegląd systematyczny (Murton 2023) – ocena wg skali AMSTAR 2: niska jakość.

W analizie Wnioskodawcy wskazano, że przeprowadzenie oceny jakości badań Cormier Daire 2023, Kunkel 2023 oraz Allegri 2024 (badania obserwacyjne – wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej) nie było możliwe ze względu na brak publikacji pełnotekstowych.

Zdaniem analityków Agencji ocena badań została przeprowadzona prawidłowo. Szczegółowy opis oceny jakości badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy: ocena jakości badań z randomizacją oraz fazy przedłużonej badań – Rozdział 3.8, Rozdział 3.6.2.; ocena badania bez randomizacji – Rozdział 3.6.2.; ocena wiarygodności przeglądu systematycznego – Rozdział 17.9.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W analizie klinicznej Wnioskodawcy wskazano następujące ograniczenia badania 111-206 (AKL str. 56-57):

- „*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.*”
- „*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.*”
- „*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*”
- „*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*”

W AKL Wnioskodawcy wskazano, że w ocenie jakości badań dla badania bez randomizacji (111-202) oraz dla wszystkich faz przedłużonych badań głównych (badania: 111-205, 111-302, 111-208) obniżono ocenę o 1 pkt ze względu na „*brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno*” (AKL str. 36-37).

W AKL Wnioskodawcy ocena jakości PS Murton 2023 (niska jakość) wynikała z przyznania jednej negatywnej oceny w domenie krytycznej (tj. „*Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?*”) oraz dwóch negatywnych ocen w domenach innych niż krytyczne (AKL str. 267-268).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- włączone do analizy RCT charakteryzowały się dość niską liczebnością badanej próby (111-206: N=64; n=32 w ramieniu WOS i n=32 w ramieniu PLC; 111-301: N=121, N=60 w grupie WOS, N=61 w grupie PLC), jednak z uwagi na specyfikę problemu zdrowotnego nie należy traktować powyższego jako istotne ograniczenie badań;
- w badaniu 111-301 zidentyfikowano dysproporcję w charakterystyce pacjentów pomiędzy grupami WOS i PLC w zakresie grup wiekowych: 5 do <8 lat (odpowiednio 51,7% vs 39,9%) oraz 8 do <11 lat

(odpowiednio 28,3% vs 39,3%), jednak różnice nie są znamienne statystycznie. Średnia wieku w grupie WOS była niższa i wynosiła 8,35 lat (vs 9,06 lat w grupie PLC). Natomiast w badaniu 111-206 w grupie najmłodszych pacjentów (Kohorta 3) odnotowano przewagę płci żeńskiej w grupie PLC;

•

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wskazano następujące ograniczenia analizy klinicznej Wnioskodawcy (AKL str. 232-233):

- „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 przeciwlękowych 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.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- dane kliniczne dotyczące populację młodszych pacjentów (włączano dzieci do 59 mies., przy czym podgrupa najmłodszych pacjentów tj. <6 mies. życia obejmuje zaledwie 17 chorych) pochodzą z jednego z dwóch kluczowych RCTs; Autorzy badania wskazują, że uzyskane wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością – wszystkie analizy przedstawiono w sposób opisowy a niektóre z nich nie były kontrolowane pod kątem błędu typu I. Pomimo iż przeprowadzono analizy statystyczne, Autorzy nie wnioskowali o istotności statystycznej uzyskanych wyników. W związku z powyższym zasadnym wydaje się odstąpienie od interpretacji wyników w kontekście istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami;
- okres obserwacji w obu RCTs (52 tyg.) jest niewystarczający do wnioskowania o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie terapii wosorytydem; ponadto, przyjęty okres obserwacji badania może być niewystarczający do zaobserwowania różnic w zakresie niektórych punktów końcowych (np. proporcji górnego do dolnego segmentu ciała);
- dostępne wyniki badań dotyczące wpływu leczenia WOS na jakość życia pacjentów z achondroplazją nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o wpływie terapii na jakość życia;
- brak danych klinicznych umożliwiających wnioskowanie nt. wpływu wosorytydu na złagodzenie powikłań związanych z achondroplazją;

- trudności w dokonaniu powtarzalnego pomiaru wzrostu/oceny długości ciała w populacji młodszych pacjentów (<6 mies. życia), mogących wpływać na wyniki w tej grupie pacjentów;
- wyniki z najdłuższego okresu obserwacji pacjentów z faz przedłużonych badań (111-208, 111-302)
- [redacted]
- w opinii analityków Agencji badania RWE nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu (brak publikacji pełnotestowej);
- w AKL Wnioskodawcy brak szczegółowego opisu metodyki oraz wyników włączonego do analizy badania wtórnego (Murton 2023).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy spełniły 2 RCT (wraz z fazami przedłużonymi badań), 1 badanie eksperymentalne bez randomizacji, 3 badania RWE oraz 1 przegląd systematyczny.

W związku z tym, że w ramach badań pierwotnych włączono badania o różnym poziomie wiarygodności, zdecydowano o prezentacji najważniejszych wyników z kluczowych badań o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT, wraz z fazami przedłużonymi badań). Decyzję wsparto również faktem, iż oba badania z randomizacją stanowiły kluczowe źródło wnioskowania na rzecz dopuszczenia do obrotu przez EMA (badania rejestracyjne). Należy podkreślić, że głównym celem badania jednoramiennego 111-202 była ustalenie dawki WOS, w związku z tym odstąpiono od prezentacji jego wyników. Dodatkowo, badania włączone do przeglądu Wnioskodawcy na rzecz oceny efektywności praktycznej (RWE), zdaniem analityków Agencji nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (brak publikacji pełnotekstowej). Biorąc pod uwagę niską wiarygodność/jakość przeglądu systematycznego Murton 2023 odstąpiono od jego analizy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

BADANIA REJESTRACYJNE

PUNKTY KOŃCOWE ZWIĄZANE ZE WZROSTEM

WOS vs PLC


Kluczowymi pod kątem klinicznym punktami końcowymi ocenianymi w badaniach rejestracyjnych są punkty końcowe odnoszące się bezpośrednio do pomiaru wzrostu pacjentów.

W obu RCT zastosowanie wosorytydu w porównaniu z placebo wiązało się z poprawą w zakresie zmiany rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowej ocenianej po 52 tyg., zarówno w populacji dzieci ≥ 5 r.ż. (badanie 111-301, IS różnica), jak również u dzieci młodszych (badanie 111-206). Wykazana znamienne poprawa w zakresie AGV na korzyść wosorytydu względem placebo w badaniu 111-301 była spójna we wszystkich wstępnie zdefiniowanych, analizowanych podgrupach (w tym wg płci, wieku, stadium Tannera, początkowego wskaźnika Z-score wzrostu i początkowej wartości AGV). Jednak w podgrupie chłopców w stadium Tannera $> I$ nie wykazano istotnych statystycznie różnic, jednak wynik może wynikać z niewielkiej liczebności tej podgrupy. Dodatkowo w odniesieniu do wyników AGV w grupie młodszych pacjentów (badanie 111-206) należy podkreślić, że największą korzyść w grupie WOS względem PLC w odniesieniu do kohort wiekowych pacjentów, osiągnięto w kohorcie 1, obejmującej dzieci w wieku ≥ 24 do < 60 mies. W związku z powyższym, wielkość efektu dla całej populacji badanej może wynikać z największej liczebności kohorty 1, względem pozostałych kohort (kohorta 2: wiek ≥ 6 do < 24 mies., kohorta 3: wiek < 6 mies.). Należy podkreślić kluczowe ograniczenie w interpretacji osiągniętego efektu w badaniu 111-206, wynikającego z leczenia wosorytydem w porównaniu do placebo jaki jest brak możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnic pomiędzy ramionami badania. Autorzy badania wskazują, że 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. Pomimo, iż przeprowadzono analizy statystyczne, Autorzy nie wnioskowali o istotności statystycznej uzyskanych wyników.

W badaniu 111-301 wykazano również istotną statystycznie różnicę na korzyść WOS względem PLC w ramach wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych oraz zmiany wzrostu względem wartości początkowych. W ramach ww. wskaźników w badaniu 111-206, obejmującym pacjentów < 5 r.ż, nie odnotowano porównywalnych efektów.

W żadnym z RCT nie wykazano istotnych korzyści w grupie WOS względem PLC w zmianie wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych.



Wyniki skuteczności z badania 111-301 wraz z fazą przedłużoną (111-302) oraz z badania 111-206 wraz z fazą przedłużoną (111-208) zaprezentowano odpowiednio w Rozdziale 4 i Rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy. Dodatkowe wyniki analiz w podgrupach dla zmiany rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowych przedstawiono w Rozdziale 17.2 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w zakresie punktów końcowych związanych ze wzrostem z badań RCT wraz z fazami przedłużonymi.

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OB	LSM (95% CI)*		Różnica LSMD (95% CI)	IS
				WOS	PLC		
Zmiana AGV względem wartości początkowych [cm/rok]	111-301 (Savarirayan 2020)	FAS	52 tyg.	1,71 (1,40; 2,01)	0,13 (-0,18; 0,45)	1,57 (1,22; 1,93)	TAK p<0,0001
	111-302					-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
	111-206 (Savarirayan 2024)	FAS (chorzy randomizowani)	52 tyg.	-2,17 (-2,76; -1,58)	-2,95 (-3,45; -2;45)	0,78 (0,02; 1,54)	-
		Kohorta 1: wiek ≥24 do <60 mies.		1,99 (1,31; 2,67)	0,89 (0,23; 1,55)	1,10 (0,13; 2,07)	-
		Kohorta 2: wiek ≥ 6 do < 24 mies.		-2,36 (-3,22; 1,50)	-3,00 (-3,86; -2,13)	0,63 (-0,60; 1,87)	-
		Kohorta 3: wiek < 6 mies.		-9,34 (-10,78; -7,91)	-10,14 (-11,48; -8,79)	0,79 (-1,08; 2,67)	-
	111-208					-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OB	LSM (95% CI)*		Różnica LSMD (95% CI)	IS
				WOS	PLC		
Zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych	111-301 (Savarirayan 2020)	FAS	52 tyg.	0,27 (0,18; 0,36)	-0,01 (-0,10; 0,09)	0,28 (0,17; 0,39)	TAK p<0,0001
	111-302					-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
	111-206 (Savarirayan 2024)	FAS (chorzy randomizowani)	52 tyg.	-0,06 (-0,26; 0,15)	-0,31 (-0,48; -0,13)	0,25 (-0,02; 0,53)	-
		Kohorta 1: wiek ≥24 do <60 mies.		0,27 (0,04; 0,50)	-0,06 (-0,28; 0,16)	0,33 (0,00; 0,67)	-
		Kohorta 2: wiek ≥ 6 do < 24 mies.		0,02 (-0,38; 0,41)	-0,19 (-0,58; 0,20)	0,21 (-0,37; 0,79)	-
		Kohorta 3: wiek < 6 mies.		-0,68 (-1,21; -0,15)	-0,91 (-1,36; -0,45)	0,23 (-0,45; 0,91)	-
	111-208					-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
					-	-	
					-	-	

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OB	LSM (95% CI)*		Różnica LSMD (95% CI)	IS
				WOS	PLC		
			104 tyg.	Średnia (SD): -0,32 (0,65)		-	-
			130 tyg.	Średnia (SD): -0,28 (0,83)		-	-
			156 tyg.	Średnia (SD): 0,02 (0,74)		-	-
			182 tyg.	Średnia (SD): 0,63 (0,45)		-	-
		Wiek < 6 mies.	52 tyg.	Średnia (SD): -0,64 (0,57)		-	-
			78 tyg.	Średnia (SD): -0,44 (0,63)		-	-
			104 tyg.	Średnia (SD): -0,96 (0,63)		-	-
			130 tyg.	Średnia (SD): -1,39 (0,73)		-	-
			156 tyg.	Średnia (SD): -1,23 (0,68)		-	-
			Zmiana wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych	111-301 (Savarirayan 2020)	FAS	52 tyg.	-0,03 (-0,06; 0,00)
111-302						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
111-206 (Savarirayan 2024)	FAS (chorzy randomizowani)	52 tyg.		-0,20 (-0,28; -0,13)	-0,13 (-0,21; -0,06)	-0,07 (-0,17; 0,04)	-
	Kohorta 1: wiek ≥24 do <60 mies.			-0,14 (-0,24; -0,04)	-0,08 (-0,18; 0,01)	-0,06 (-0,20; 0,09)	-
	Kohorta 2: wiek ≥ 6 do < 24 mies.			-0,28 (-0,43; -0,14)	-0,08 (-0,22; 0,07)	-0,21 (-0,42; 0,00)	-
	Kohorta 3: wiek < 6 mies.			-0,24 (-0,43; -0,05)	-0,27 (-0,47; -0,07)	0,03 (-0,27; 0,32)	-
111-208						-	-
						-	-
						-	-
						-	-
					-	-	
					-	-	

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OB	LSM (95% CI)*		Różnica LSMD (95% CI)	IS		
				WOS	PLC				
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
						-	-		
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
								-	-
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)	FAS	52 tyg.	5,86 (5,56; 6,17)	4,29 (3,97; 4,61)	1,57 (1,21; 1,93)	bd [^] TAK ^{^^}		
	Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	FAS (chorzy randomizowani)	52 tyg.	8,15 (7,55; 8,75)	7,38 (6,87; 7,89)	0,77 (-0,02; 1,56)	-		
		Kohorta 1: wiek 24-59 mies.		6,38 (5,66; 7,10)	5,41 (4,72; 6,11)	0,96 (-0,09; 2,02)	-		
		Kohorta 2: wiek 6-23 mies.		8,70 (7,80; 9,60)	7,99 (7,09; 8,89)	0,71 (-0,62; 2,04)	-		
		Kohorta 3: wiek < 6 mies.		10,99 (9,47; 12,51)	10,29 (8,94; 11,64)	0,70 (-1,28; 2,68)	-		
	111-208					-	-		
						-	-		

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OB	LSM (95% CI)*		Różnica LSMD (95% CI)	IS
				WOS	PLC		
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-

*Podano wartości dla ocenianego parametru wyrażone jako LSM (ang. *least-squares means*; średnia najmniejszych kwadratów), o ile nie wskazano inaczej – dla fazy przedłużonej badań podano wartości w postaci średniej (SD) zmiany względem wartości początkowej

** [Redacted]

^Brak danych w zakresie istotności statystycznej w AKL Wnioskodawcy.

^^Interpretacja analityków Agencji nt. istotności statystycznej w oparciu o przedziały ufności wyników.

WOS VS NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wyniki w zakresie porównania skuteczności WOS względem naturalnego przebiegu dla RCT przedstawiono w Rozdziale 8.2, 8.3 oraz 17.1 AKL Wnioskodawcy.

JAKOŚĆ ŻYCIA

Dostępne wyniki badań dotyczące wpływu leczenia WOS na jakość życia pacjentów z achondroplazją nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o wpływie terapii na jakość życia. W związku ze skutecznością terapii WOS w zakresie poprawy wzrostu chorych można spodziewać się pozytywnego wpływu badanej interwencji na jakość życia chorych. Dane z fazy przedłużonej badania 111-302 dla 3-letniego okresu obserwacji mogą sugerować korzyści w zakresie poprawy jakości życia (zmiana wyniku wg kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych) w subpopulacji pacjentów uzyskujących poprawę w zakresie parametru wzrostu Z-score względem chorych ogółem. Dostępne dane obarczone są niepewnością – wskazuje się na potrzebę dalszych badań dla potwierdzenia efektów długoterminowych leczenia.

Wyniki dla skuteczności WOS w zakresie wpływu terapii na jakość życia pochodzące z badania 111-301 wraz z fazą przedłużoną (111-302) oraz z badania 111-206 wraz z fazą przedłużoną (111-208) przedstawiono w Rozdziale 4, Rozdziale 5 oraz Rozdziale 17.4 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w zakresie jakości życia

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Domena	Raportowanie	OB. [tyg.]	Mediana (25., 75. percentyl)		Średnia (SD)	
						WOS	PLC	WOS	PLC
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych	111-301 (Savarirayan 2020)	-	PedsQL ogółem*	Przez opiekuna	52	-0,54 (-7,61; 7,62)	2,96 (-5,43; 9,78)	-	-
				Samodzielnie^		1,09 (-6,68; 8,70)	0,0 (-10,87; 6,52)	-	-
			Funkcjonowanie emocjonalne	Przez opiekuna		5,00 (-5,00; 15,00)	5,00 (-5,00; 10,00)	-	-
				Samodzielnie^		0,0 (-7,50; 15,00)	0,0 (-10,00; 15,00)	-	-
			Funkcjonowanie społeczne	Przez opiekuna		0,0 (-10,00; 12,50)	5,00 (-10,00; 12,50)	-	-
				Samodzielnie^		0,0 (-10,00; 10,00)	5,00 (-15,00; 5,00)	-	-
			Funkcjonowanie w szkole	Przez opiekuna		0,0 (-15,00; 10,00)	0,0 (-10,00; 10,00)	-	-
				Samodzielnie^		0,0 (-15,00; 10,00)	0,0 (-10,00; 10,00)	-	-
Wynik podsumowujący zdrowie psychospołeczne**	Przez opiekuna	1,67 (-6,66; 10,00)	3,33 (-6,67; 8,92)	-	-				
	Samodzielnie^	0,0 (-6,66; 6,66)	-2,14 (-5,00; 4,76)	-	-				
Wynik podsumowujący zdrowie fizyczne***	Przez opiekuna	0,0 (-9,38; 9,38)	0,0 (-6,25; 9,38)	-	-				
	Samodzielnie^	0,0 (-9,38; 6,25)	0,0 (-12,50; 9,37)	-	-				
Zmiana wyniku w kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych	111-301 (Savarirayan 2020)	-	QoLISSY ogółem	Przez opiekuna	52	-1,73 (-6,94; 7,29)	1,22 (-3,82; 11,64)	-	-
				Samodzielnie^		0,69 (-4,17; 8,34)	1,39 (-7,64; 9,38)	-	-
			Fizyczna jakość życia	Przez opiekuna		0,0 (-12,50; 12,50)	4,16 (-8,34; 12,50)	-	-
				Samodzielnie^		4,16 (-4,17; 20,83)	0,0 (-8,34; 12,50)	-	-

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Domena	Raportowanie	OB. [tyg.]	Mediana (25., 75. percentyl)		Średnia (SD)	
						WOS	PLC	WOS	PLC
			Społeczna jakość życia	Przez opiekuna		0,0 (-9,37; 9,37)	4,69 (-9,38; 14,07)	-	-
				Samodzielnie^		0,0 (-9,37; 9,37)	-3,13 (-12,50; 12,50)	-	-
			Emocjonalna jakość życia	Przez opiekuna		0,0 (-9,37; 6,25)	0,0 (-6,25; 9,37)	-	-
				Samodzielnie^		0,0 (-12,50; 15,62)	0,0 (-9,38; 9,38)	-	-
			Zdolności radzenia sobie	Przez opiekuna		-2,50 (-7,50; 7,50)	0,0 (-7,50; 7,50)	-	-
				Samodzielnie^		-2,50 (-17,50; 17,50)	-1,25 (-13,75; 11,25)	-	-
			Przekonania na temat wzrostu	Przez opiekuna		0,0 (-6,25; 9,38)	0,0 (-12,50; 6,25)	-	-
				Samodzielnie^		6,25 (-6,25; 25,00)	0,0 (-12,50; 12,50)	-	-
			Przekonania na temat przyszłości	Przez opiekuna		0,0 (-5,00; 10,00)	0,0 (-10,00; 5,00)	-	-
				Samodzielnie^		n/d	n/d	-	-
			Przekonania na temat wpływu na rodziców	Przez opiekuna		-2,50 (-10,00; 10,00)	0,0 (-7,50; 15,00)	-	-
				Samodzielnie^		n/d	n/d	-	-
	111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster, Savarirayan 2024_brief report	Chorzy ogółem	QoLISSY ogółem	Przez opiekuna	3 lata (data odcinka danych: 25.02.2023 r.)	-	-	3,3 (15,5)	
				Samodzielnie		-	-	5,4 (17,7)	
		Przez opiekuna		-		-	6,9 (13,1)		
		Samodzielnie		-		-	8,3 (19,8)		
		Przez opiekuna		-		-	5,6 (13,0)		
		Samodzielnie		-		-	4,9 (24,8)		
Chorzy ogółem		Przez opiekuna		-		-	6,0 (19,4)		
		Samodzielnie		-		-	6,3 (20,2)		
Chorzy ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku		Przez opiekuna		-		-	11,4 (19,5)		
		Samodzielnie		-		-	8,5 (21,8)		

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Domena	Raportowanie	OB. [tyg.]	Mediana (25., 75. percentyl)		Średnia (SD)				
						WOS	PLC	WOS	PLC			
		Chorzy ze zmianą < -0,2 w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego		Przez opiekuna	52	-	-	12,7 (16,4)				
				Samodzielnie		-	-	10,7 (29,6)				
		Chorzy ogółem		Przez opiekuna		-	-	2,9 (18,3)				
				Samodzielnie		-	-	6,8 (22,6)				
		Chorzy ze zmianą ≥ 1 Z-score wzrostu do wieku	Społeczna jakość życia	Przez opiekuna		-	-	5,8 (15,5)				
				Samodzielnie		-	-	9,8 (22,8)				
		Chorzy ze zmianą < -0,2 w proporcji górnego segmentu ciała do dolnego		Przez opiekuna		-	-	1,9 (17,2)				
				Samodzielnie		-	-	-0,8 (35,6)				
		Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM względem wartości początkowych	111-301 (Savarirayan 2020)			WeeFIM ogółem	-	-	-	-	2,31 (8,01)	1,86 (10,03)
						Zdolności samoopieki	-	-	-	-	1,89 (5,46)	2,20 (5,01)
Zdolności poruszania się	-				-	-	-	0,83 (2,99)	0,36 (3,67)			
Zdolności poznawcze	-				-	-	-	-0,41 (3,52)	-0,69 (4,10)			
Zmiana wyniku w kwestionariuszu ITQoL względem wartości początkowych	111-206 (Savarirayan 2024)	Kohorta 1: wiek 24-59 mies.	Ogółem	-	-	-	-	5,42 (16,85)	3,75 (17,60)			
			Zdolności fizyczne	-	-	-	-	7,38 (23,94)	-6,01 (9,83)			
			Wzrost i rozwój	-	-	-	-	3,66 (9,05)	4,82 (11,62)			
		Kohorta 2: wiek 6-23 mies.	Ogółem	-	-	-	-	-3,57 (12,82)	-5,00 (15,41)			
			Zdolności fizyczne	-	-	-	-	3,82 (18,05)	3,36 (8,62)			
			Wzrost i rozwój	-	-	-	-	6,56 (30,79)	-0,71 (8,75)			
		Kohorta 3: wiek < 6 mies.	Ogółem	-	-	-	-	0,63 (14,74)	-5,00 (7,75)			
			Zdolności fizyczne	-	-	-	-	-14,64 (25,19)	2,35 (29,29)			
			Wzrost i rozwój	-	-	-	-	-5,00 (12,10)	3,57 (6,35)			

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Domena	Raportowanie	OB. [tyg.]	Mediana (25., 75. percentyl)		Średnia (SD)	
						WOS	PLC	WOS	PLC
Zmiana wyniku w kwestionariuszu WeeFIM II względem wartości początkowych	111-206 (Savarirayan 2024)	Kohorta 1: wiek 24-59 mies.	Ogółem	-	52	-	-	12,3 (18,1)	11,2 (11,1)
		Kohorta 2: wiek 6-23 mies.	Ogółem	-		-	-	14,7 (18,9)	16,2 (14,6)
Zmiana wyniku w kwestionariuszu BSID-III względem wartości początkowych	111-206 (Savarirayan 2024)	Kohorta 1: wiek 24-59 mies.	Ogółem	-	52	-	-	3,3 (13,7)	-2,0 (5,7)
		Kohorta 2: wiek 6-23 mies.	Ogółem	-		-	-	-7,5 (11,8)	12,0 (17,5)
		Kohorta 3: wiek < 6 mies.	Ogółem	-		-	-	-	15,8 (18,4)

*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

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

Tabela 18. Kluczowe informacje i wnioski z badania wtórnego Murton 2023

Badanie	Kluczowe informacje i wnioski
Murton 2023	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ponadto skuteczność wosorytydu utrzymywała się do 5 lat, wskazując tym samym na kumulację korzyści wynikających ze stosowania terapii.</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> <p>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.</p>

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza danych dla bezpieczeństwa wskazuje, że w czasie 52 tygodni obserwacji w obu grupach badania 111-301 nie wystąpił żaden przypadek zgonu. Również w fazie przedłużonej badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Z kolei w badaniu 11-206 w okresie 52 tygodni obserwacji wystąpił jeden przypadek zgonu w grupie WOS.

Zarówno w badaniu 111-301 jak i 111-206 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu 111-301 SAE raportowano łącznie u 7 chorych (3 w grupie WOS i 4 w grupie PLC). Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (badania 111-301 i 111-302; data odcięcia danych: 25.03.2023 r.) wystąpienie SAE raportowano u 22 (18,5%) chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły jedynie u 2 chorych, natomiast SAE prowadzące do przerwania leczenia – u 1 chorego. W badaniu 111-206 SAE raportowano łącznie u 9 chorych (3 w grupie chorych randomizowanych do WOS i 6 w grupie PLC) – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu RCTs (111-301, 111-206) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI), tj. złamania. W badaniu 11-301 złamanie wystąpiło wyłącznie u jednego pacjenta z grupy WOS, natomiast w fazie przedłużonej badania (111-301 i 111-302). W badaniu 111-206 złamanie raportowano wyłącznie u jednego chorego w grupie placebo. Nie odnotowano przypadków wystąpienia jałowej martwicy kości udowej, młodzieńczego złuszczenia głowy kości udowej, reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia ani anafilaksji. ISR o ≥ 2 stopniu nasilenia raportowano u 2 chorych w fazie przedłużonej badania (111-301 i 111-302). Należy podkreślić, że w badaniu 111-301 (oraz fazie przedłużonej 111-302) raportowano wyłącznie TEAE specjalnego zainteresowania (AESI).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE) raportowano u wszystkich lub niemal wszystkich pacjentów w badaniach 111-301 i 111-206 (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). Podobnie w fazie przedłużonej badania (111-208) TEAE wystąpiły niemal u wszystkich badanych. Na podstawie wyników badań 111-301 i 111-302, stwierdzono występowanie TEAE związanych z badanym lekiem u 37 (31%) pacjentów, natomiast TEAE o ≥ 3 stopnia nasilenia – u 20 (17%) chorych. Zarówno w badaniu 11-301 jak i 11-206 wśród TEAE w grupie WOS istotnie częściej raportowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto, na podstawie wyników badania 111-301 istotnie częściej w grupie WOS obserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, natomiast na podstawie wyników 111-206 – rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia. W badaniu 111-206 istotnie częściej raportowano wymioty w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Autorzy badania wtórnego Murton 2023 wskazują, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania wosorytydu zaliczono reakcje związane z podaniem leku. Większość obserwowanych AE miała nasilenie łagodne.

Wyniki dla bezpieczeństwa WOS z badania 111-301 wraz z fazą przedłużoną (111-302) oraz z badania 111-206 wraz z fazą przedłużoną (111-208) przedstawiono w Rozdziale 9 oraz Rozdziale 10 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT wraz z fazami przedłużonymi

Punkt końcowy		Badanie	OB. [tyg.]	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				WOS	PLC				
Zgon		111-301 (Savarirayan 2020)	52	0/60 (0)	0/61 (0)	-	-	-	-
		111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	0/119		-	-	-	-
		111-206 (Savarirayan 2024)	52	1/32 (3,1)	0/32 (0)	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,05; 0,11)	-	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Ogółem	111-301 (Savarirayan 2020)	52	3/60 (5,0)	4/61 (6,6)	0,75 (0,16; 3,50)	-0,02 (-0,10; 0,07)	-	NIE
		111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	22/119 (18,5)		-	-	-	-
		111-206 (Savarirayan 2024)	52	3/32 [#] (9,4)	6/62 ^{##} (18,8)	0,45 (0,10; 1,98)	-0,09 (-0,26; 0,08)	-	NIE
		111-208 (Savarirayan 2024_b_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd	≥ 2 r.ż.^: 5/34 (14,7) <2 r.ż.^: 8/33 (24,2)		-	-	-	-
	Związane z badanym lekiem	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	2/119* (1,7)		-	-	-	-
		111-208 (Savarirayan 2024_b_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd	≥ 2 r.ż.^: 0/34 (0) <2 r.ż.^: 0/33 (0)		-	-	-	-
	Prowadzące do przerwania leczenia	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	1/119** (0,8)		-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowani a (AESI)	Złamania	111-301 (Savarirayan 2020) ^{&}	52	1/60 (1,7)	0/61 (0)	7,51 (0,15; 378,69)	0,02 (-0,03; 0,06)	-	NIE
		111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) ^{&}	bd (464,05 pacjentolat)	7/119 (5,9)		-	-	-	-
		Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	0/32 (0)	1/32 (3,1)	0,14 (0,00; 6,82)	-0,03 (-0,11; 0,05)	-	NIE

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS	
			WOS	PLC					
	Złamanie dalszej nasady kości udowej	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) ^{&}	bd (464,05 pacjentolat)	0/119 (0)		-	-	-	-
	Jałowa martwica kości	111-301 (Savarirayan 2020) ^{&}	52	0/60 (0)	0/61 (0)	-	-	-	-
	Jałowa martwica kości lub martwica kości	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) ^{&}	bd (464,05 pacjentolat)	0/119 (0)		-	-	-	-
	Młodsze złuszczenie głowy kości udowej	111-301 (Savarirayan 2020) ^{&}	52	0/60 (0)	0/61 (0)	-	-	-	-
	ISR o ≥ 2 stopniu nasilenia	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.) ^{&}	bd (464,05 pacjentolat)	2/119 (1,7)		-	-	-	-
	Reakcje nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia	Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	0/32 (0)	0/32 (0)	-	-	-	-
	Zespół bezdechu sennego			2/32 (6,3)	0/32 (0)	7,63 (0,47; 124,75)	0,06 (-0,04; 0,16)	-	NIE
	Anafilaksja			0/32 (0)	0/32 (0)	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE)	Ogółem	Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)	52	59/60 (98,3)	60/61 (98,4)	0,98 (0,06; 16,09)	-0,0003 (-0,05; 0,05)	-	NIE
		Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	32/32 (100)	32/32 (100)	-	-	-	-
		111-208 (Savarirayan 2024_b_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd	≥ 2 r.ż. [^] : 33/34 (97,1) <2 r.ż. [^] : 33/33 (100)		-	-	-	-
	Związane z badanym lekiem	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	37/119 (31,1)		-	-	-	-
		111-208 (Savarirayan 2024_b_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd	≥ 2 r.ż. [^] : 8/34 (23,5) <2 r.ż. [^] : 9/33 (27,3)		-	-	-	-
	Prowadzące do przerwania leczenia	111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	1/119 (0,8)		-	-	-	-

Punkt końcowy		Badanie	OB. [tyg.]	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS
				WOS	PLC				
		111-208 (Savarirayan 2024_b_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd	≥ 2 r.ż.∧: 12/34 (35,3) <2 r.ż.∧: 21/33 (63,6)		-	-	-	-
≥ 3 stopnia nasilenia		111-301 i 111-302 (Savarirayan 2024_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd (464,05 pacjentolat)	20/119 (16,8)		-	-	-	-
		111-208 (Savarirayan 2024_b_poster, data odcięcia danych: 25.02.2023 r.)	bd	≥ 2 r.ż.∧: 2/34 (5,9) <2 r.ż.∧: 6/33 (18,2)		-	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)	52	44/60 (73,3)	29/61 (47,5)	3,03 (1,42; 6,50)	0,26 (0,09; 0,43)	NNH=3 (2; 11)	TAK
		Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)		26/32 (81,3)	13/32 (40,6)	6,33 (2,04; 19,68)	0,41 (0,19; 0,62)	NNH=2 (1; 5)	TAK
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)		23/60 (38,3)	6/61 (9,8)	5,70 (2,12; 15,34)	0,28 (0,14; 0,43)	NNH=3 (2; 7)	TAK
	Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	Badanie 111-301 (Savarirayan 2020)		8/60 (13,3)	2/61 (3,3)	4,54 (0,92; 22,34)	0,10 (0,004; 0,20)	NNH=10 (5; 250)	TAK
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)		25/32 (78,1)	13/32 (40,6)	5,22 (1,75; 15,61)	0,38 (0,15; 0,60)	NNH=2 (1; 6)	TAK
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)		5/32 (15,6)	0/32 (0)	8,46 (1,38; 51,78)	0,16 (0,02; 0,29)	NNH=6 (3; 50)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Badanie 111-206 (Savarirayan 2024)	52	5/32 (15,6)	17/32 (53,1)	0,16 (0,05; 0,53)	-0,38 (-0,59; -0,16)	NNT=3 (2; 7)	TAK

*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

^w momencie rozpoczęcia leczenia WOS

#SAE obejmowały obniżoną saturację, syncyotialne 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.

§raportowano TEAE specjalnego zainteresowania (AESI)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badania odnalezione przez analityków Agencji zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy na etapie uzupełnień wymagań minimalnych. Nie zidentyfikowano dodatkowych danych w zakresie efektywności klinicznej wosorytydu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Voxzogo

Informacje na temat sposobu podawania leku

Przed wstrzyknięciem członek fachowego personelu medycznego powinien przeszkolić opiekunów i pacjentów w zakresie: przygotowywania i podskórnego wstrzykiwania produktu leczniczego; rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych obniżonego ciśnienia tętniczego krwi oraz zalecanych działań w przypadku wystąpienia objawowego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pacjentów i opiekunów należy poinstruować w zakresie zalecanych miejsc wstrzyknięć oraz ich zmiany. Produktu leczniczego Voxzogo nie należy wstrzykiwać do miejsc, które są zaczerwienione, obrzęknięte lub tkliwe.

Pacjenci w momencie wstrzyknięcia powinni być dobrze nawodnieni. Zaleca się, aby pacjenci zjedli lekką przekąskę i wypili odpowiednią ilość płynu około 30 minut przed wstrzyknięciem. Ograniczy to objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W ChPL Voxzogo podkreślono, iż w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Ponadto wskazano, że pacjenci z istotną chorobą kardiologiczną lub naczyniową oraz pacjenci 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), pacjenci w momencie wstrzyknięcia powinni być dobrze nawodnieni.

Produkt leczniczy Voxzogo uznaje się za „wolny od sodu”, gdyż zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę objętości.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki badań *in vitro* inhibicji oraz indukcji cytochromu P450 (CYP) oraz inhibicji transporterów sugerowały, że wosorytyd prawdopodobnie nie powoduje wywoływanych przez CYP lub transportery interakcji międzylekowych, gdy produkt leczniczy jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Nie przeprowadzono jednak innych badań dotyczących interakcji. Ponieważ jest to rekombinowane białko ludzkie, wosorytyd prawdopodobnie nie wchodzi w interakcje z innymi lekami.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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, jak również omdlenia, stan przedomdleniowy i zawroty głowy oraz inne objawy zmniejszonego ciśnienia tętniczego krwi. Należy rozważyć zalecenie pacjentowi, aby nie prowadzić pojazdów, nie jeździć rowerem, ani nie obsługiwać maszyn przez co najmniej 60 minut po wstrzyknięciu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Voxzogo, najczęściej występujące działania niepożądane na wosorytyd obejmują: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (85%), wymioty (27%) i obniżone ciśnienie tętnicze krwi (13%).

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu WOS należą: niedociśnienie tętnicze¹¹, wymioty, reakcja w miejscu wstrzyknięcia¹² oraz podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej. Podkreślono, że wszystkie zdarzenia dotyczące niedociśnienia tętniczego były przemijające, ustępowały bez interwencji oraz nie ograniczały leczenia, jak również reakcje w miejscu wstrzyknięcia były przemijające i nie ograniczały leczenia we wszystkich grupach wiekowych. Często występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: omdlenie, stan przedomdleniowy, zawroty głowy, nudności oraz zmęczenie.

Podsumowanie dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa (FDA 2023, URPLWMIpB 2023; ADRReports; WHO)

Analiza dokumentacji FDA z 2023 roku przedstawiona w AKL Wnioskodawcy wykazała zgodność opisu nt. ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności związanych ze stosowaniem wosorytydu z zapisami ChPL i obejmują ryzyko niskiego ciśnienia tętniczego krwi. Wskazano, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ($>10\%$) należą rumień, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, wymioty, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi oraz zapalenie żołądka i jelit.

W komunikacie URPLWMIpB z 2023 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voxzogo poinformowano, że od lipca 2023 r. opakowania zbiorcze produktu będą zawierać różne igły do rozpuszczalnika oraz strzykawki do podawania ze względu na łańcuch dostaw. Pokreślono konieczność poinformowania opiekunów i chorych o tej zmianie przez personel medyczny, aby zapewnić prawidłowe podawanie dawki leku.

W bazach ADRReports (EMA) oraz VigiAccess (WHO) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wosorytydu (data zbierania danych wskazana w AKL Wnioskodawcy – 26.06.2024 r.; data aktualizacji danych: 29.10.2024 r.) Należy podkreślić, że zgodnie z definicją źródłową, informacje zamieszczone ww. bazach dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek. Natomiast w AKL Wnioskodawcy przypadki identyfikowane w bazach określano jako zdarzenia niepożądane, gdyż nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem.

Zidentyfikowano łącznie 144 przypadków w bazie ADRReports oraz 524 przypadki w bazie VigiAccess. W obu bazach zidentyfikowane przypadki występowały najczęściej w ramach kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ADRReports: 31; VigiAccess: 272), zaburzenia układu nerwowego (ADRReports: 46; VigiAccess: 73), zaburzenia żołądka i jelit (ADRReports: 27; VigiAccess: 62) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ADRReports: 20; VigiAccess: 67).

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych innych komunikatów URPLWMIpB, poza przedstawionym przez Wnioskodawcę komunikatem z lipca 2023 r. dotyczącego zmiany igły do rozpuszczalnika i strzykawki do podawania produktu.

Natomiast za stronie internetowej EMA zidentyfikowano dodatkowo dokument dotyczący wniosków naukowych oraz podstaw zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA/335501/2024¹³) z dnia 17 lipca

¹¹Niedociśnienie tętnicze obejmuje zarówno bezobjawowe, jak i objawowe reakcje niepożądane.

¹²Reakcje 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 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/voxzogo-h-c-psusa-00010952-202308-epar-scientific-conclusions-grounds-recommending-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf [dostęp online: 4.11.2024 r.]

2024 r. w oparciu o okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update report*, PSUR), obejmujący okres od 26 lutego do 25 sierpnia 2023 r. W świetle dostępnych danych na temat ryzyka hipertrichozy (nadmiernego owłosienia) z badań klinicznych oraz spontanicznych raportów obejmujących przypadki o bliskim związku czasowym przy jednoczesnym braku alternatywnego wyjaśnienia, komitet PRAC uznał związek przyczynowo-skutkowy między zastosowaniem wosorytydu a hipertrichozą za co najmniej uzasadniony (pomimo braku danych na temat mechanizmu biologicznego). W związku z powyższym, komitet PRAC stwierdził, że informacje o produktach zawierających wosorytyd powinny zostać odpowiednio zmienione. Komitet CHMP uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego wosorytyd pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do informacji o produkcie leczniczym oraz zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

4.3. Komentarz Agencji

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki 2 badań z randomizacją (111-206 i 111-301) oraz faz przedłużonych ww. prób klinicznych (kluczowe dane rejestracyjne – EMA).

Badania włączone do przeglądu Wnioskodawcy na rzecz oceny efektywności praktycznej (RWE), w opinii analityków Agencji, nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (brak publikacji pełnotekstowej), w związku z czym odstąpiono od ich analizy.

Odstąpiono również od analizy włączonego do AKL przeglądu systematycznego Murton 2023, z uwagi na jego niską wiarygodność (wg skali AMSTAR 2).

W ramach włączonych RCTs (111-206 i 111-301) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo WOS względem PLC w populacji pediatrycznej pacjentów z potwierdzoną genetycznie achondroplazją: badanie 111-301 od 5 r.ż. do <18 r.ż., badanie 111-206 pacjentów od 3 do 59 mies. życia.

Oba RCTs stanowią wieloosrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo próby kliniczne, odpowiednio fazy 2 i 3, z okresem obserwacji i leczenia pacjentów wynoszącym 52 tygodnie. Ocena wiarygodności RCT wg narzędzia RoB-2 wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Badania charakteryzowały się niską liczebnością badanej próby (111-206: N=64 pacjentów poddanych randomizacji; n=32 w ramieniu WOS i n=32 w ramieniu PLC; 111-301: N=121 pacjentów poddanych randomizacji, N=60 w grupie WOS, N=61 w grupie PLC). Z uwagi na specyfikę problemu zdrowotnego nie traktuje się powyższego jako istotnego ograniczenia metodycznego.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w wskazuje na odpowiednie zrównoważenie grup WOS i PLC zarówno w badaniu 111-206 i 111-301. W badaniu 111-301 zidentyfikowano dysproporcję pomiędzy grupami WOS i PLC w zakresie grup wiekowych: 5 do <8 lat (odpowiednio 51,7% vs 39,9%) oraz 8 do <11 lat (odpowiednio 28,3% vs 39,3%), jednak różnice nie są znamienne statystycznie. Średnia wieku w grupie WOS była niższa i wynosiła 8,35 lat (vs 9,06 lat w grupie PLC). Natomiast w badaniu 111-206 w grupie najmłodszych pacjentów (Kohorta 3) odnotowano przewagę płci żeńskiej w grupie PLC.

W badaniu 111-206 wyniki dla bezpieczeństwa analizowano w populacji FAS obejmującej 75 pacjentów (n=64 poddanych randomizacji i n=11 – sentinel); natomiast wyniki dla skuteczności analizowano w populacji pacjentów poddanych randomizacji (randomizacji, n=64). Przeprowadzono analizy wyników w 3 kohortach wiekowych: KOHORTA 1: 24-59 mies., n=31, KOHORTA 2: 6-23 mies., n=16, KOHORTA 3: <6 mies.: n=17).

W badaniu 111-301 zarówno analizę skuteczności jak i bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów zrandomizowanych (ITT, N=121). Przeprowadzono również analizy wg w podgrupach:

- płeć;
- wiek wyjściowy (≥ 5 do < 8 , ≥ 8 do < 11 , ≥ 11 do < 15 , ≥ 15 do < 18 lat);
- wyjściowa ocena wg skali Tannera (I, >I);
- kombinacja czynników stratyfikacyjnych (płeć męska i skala Tannera =I, płeć żeńska i skala Tannera =I, płeć męska i skala Tannera >I, płeć żeńska i skala Tannera >I);
- wyjściowy wynik współczynnika Z-Score (≤ -6 , > -6 do ≤ -5 , > -5 do ≤ -4 , > -4);
- wyjściowy wynik AGV ($\leq 3,5$, $> 3,5$ do $\leq 4,5$, $> 4,5$ cm/rok).

Utrata pacjentów z badań była niewielka i wyniosła: 2 pacjentów w badaniu 111-206 (1 pacjent z grupie WOS-zgon, 1 pacjent w grupie placebo – wycofanie zgody) oraz 2 pacjentów z grupy WOS w badaniu 111-301 (wycofanie zgody).

Oceniane punkty końcowe w badaniach odnosiły się do parametrów wzrostu m.in. zmiana względem wartości początkowej w AGV, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskaźnika Z-score wzrostu, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wzrostu, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej proporcji górnego do dolnego segmentu ciała), jakości życia i profilu bezpieczeństwa pacjentów - adekwatne do analizowanego problemu zdrowotnego.

Pacjenci włączeni do badań RCT mieli możliwość kontynuacji leczenia wosorytydem w ramach otwartych faz przedłużonych badań (111-208, 111-302). Do badania 111-208 włączono 73 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ACH w wieku od 3 mies. do 5 lat, którzy ukończyli badanie 111-206 (

).

Do badania 111-302 włączono 119 pacjentów z badania 111-301, w tym 58 pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do ramienia WOS oraz 61 do ramienia PLC.

W obu fazach przedłużonych badań odnotowano wysoką utratę pacjentów z badań oraz niewielką liczbę/brak wyników pacjentów umożliwiającą ocenę parametrów wzrostu. Autorzy wskazują na problemy z regularnymi, standardowymi wizytami monitorującymi w okresie pandemii COVID-19, co mogło mieć wpływ na dostępność wyników.

Należy zwrócić uwagę na główne ograniczenia dostępnych dowodów naukowych, tj.:

- dane kliniczne dotyczące populację młodszych pacjentów do 59 mies. pochodzą z jednego RCT, podgrupa najmłodszych pacjentów tj. <6 mies. życia obejmuje zaledwie 17 chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że sami Autorzy badania wskazują, że uzyskane wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością – wszystkie analizy przedstawiono w sposób opisowy, a niektóre z nich nie były kontrolowane pod kątem błędu typu I. Pomimo iż przeprowadzono analizy statystyczne, Autorzy nie wnioskowali o istotności statystycznej uzyskanych wyników. W związku z powyższym zasadnym wydaje się odstąpienie od interpretacji wyników w kontekście istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami;
- kryteria wykluczenia w obu RCTs obejmują szereg schorzeń (m.in. cukrzyca insulinozależna, zaburzenia endokrynologiczne, sercowo-naczyniowe, autoimmunologiczne choroby zapalne, niewydolność nerek, niedobór wit. D) wpływających na ostateczną charakterystykę populacji włączonej do badań pod kątem obciążenia chorobami współistniejącymi, co ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników z badań na populację ogólną pacjentów pediatrycznych z achondroplazją;
- okres obserwacji w obu RCTs (52 tyg.) jest niewystarczający do wnioskowania o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie terapii wosorytydem; ponadto przyjęty okres obserwacji badania może być niewystarczający do zaobserwowania różnic w zakresie niektórych punktów końcowych (np. zmiany proporcji górnego do dolnego segmentu ciała);
- trudności w dokonaniu powtarzalnego pomiaru wzrostu/oceny długości ciała w populacji młodszych pacjentów (<6 mies. życia), co potencjalnie może przekładać się na niepewność uzyskanych wyników w tej grupie chorych;
- wyniki z najdłuższego okresu obserwacji pacjentów z faz przedłużonych badań (111-208, 111-302) pochodzą z poufnych raportów od Wnioskodawców ;
- w AKL Wnioskodawcy wskazano na brak danych dotyczących utraty pacjentów z faz przedłużonych, natomiast

Podsumowanie

Wyniki dostępnych prób klinicznych interpretuje się przy uwzględnieniu niezaspokojonej potrzeby pacjentów z achondroplazją – brak dostępnych opcji leczenia (poza inwazyjną, bolesną metodą wydłużania kości kończyn). Achondroplazja prowadzi do wielu powikłań w zakresie funkcjonowania chorych na różnych etapach życia. Typowe powikłania są bezpośrednio związane z nieprawidłowym rozmiarem i kształtem kości lub są ich wtórnymi objawami nieprawidłowego rozmiaru i kształtu kości. Ponadto, zaburzenia wzrostu między kością endochondralną a leżącymi pod nią narządami prowadzą do szeregu problemów ortopedycznych, neurologicznych, oddechowych, laryngologicznych i stomatologicznych, które mają wpływ na chorych przez całe ich życie. Ucisk szyjnoczaszkowy i obturacyjny bezdech senny są stanami zagrażającymi życiu oraz głównymi czynnikami przyczyniającymi się do wyższego odsetka nagłych zgonów wśród niemowląt.

Badania RCTs wskazują na korzyści w zakresie parametrów wzrostu tj. AGV, współczynnik Z-score wzrostu w populacji pediatrycznej. Wykazana znamienna statystycznie poprawa w zakresie AGV na korzyść wosorytydu względem placebo w badaniu 111-301 (pacjenci od 5 do < 18 r.ż.) była spójna we wszystkich wstępnie zdefiniowanych, analizowanych podgrupach. W odniesieniu do wyników AGV w grupie młodszych pacjentów (badanie 111-206) należy podkreślić, że największą korzyść w grupie WOS względem PLC osiągnięto w Kohorcie 1, obejmującej dzieci w wieku ≥ 24 do <60 mies.

Wyniki z badania 111-206/208 (

Należy jednocześnie podkreślić zasadnicze ograniczenia w możliwości jednoznacznego wnioskowania (fazy przedłużone badań – 111-208 oraz 111-302) nt. długoterminowej skuteczności oraz utrzymywaniu się korzystnego efektu wosorytydu w czasie ze względu na

Biorąc pod uwagę przebieg choroby, jaką jest achondroplazja, poza bezpośrednią korzyścią jaką niesie ze sobą zwiększenie wzrostu (mniejsza dyskryminacja, lepsza samoocena chorych), ważnym elementem jest poprawa w zakresie innych parametrów tj. jakość życia, czy złagodzenie powikłań dotyczących pacjentów z achondroplazją.

W związku ze skutecznością terapii WOS w zakresie poprawy wzrostu chorych potencjalnie można spodziewać się pozytywnego wpływu badanej interwencji na jakość życia chorych. Dane z fazy przedłużonej badania 111-302 dla 3-letniego okresu obserwacji mogą sugerować korzyści w zakresie poprawy jakości życia (zmiana wyniku wg kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych) w subpopulacji pacjentów uzyskujących poprawę w zakresie parametru wzrostu Z-score względem chorych ogółem. Dostępne dane obarczone są niepewnością – wskazuje się na potrzebę dalszych badań dla potwierdzenia efektów długoterminowych leczenia. Aktualnie, nie ma dostępnych danych klinicznych umożliwiających wnioskowanie nt. wpływu wosorytydu na złagodzenie powikłań związanych z achondroplazją.

Wosorytyd jest pierwszą terapią lekową ukierunkowaną na przyczynę choroby, która posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły podczas stosowania wosorytydu, zaliczono reakcje miejscowe związane z podaniem leku, większość obserwowanych AE miała nasilenie łagodne oraz była przemijająca.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania wosorytydu (produkt leczniczy Voxzogo) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CEA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. wosorytyd (WOS) porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego, perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) oraz perspektywa społeczna.

Model

Wykorzystano model Markowa otrzymany od wnioskodawcy, który został dostosowany do warunków polskich. Założono dożywotni horyzont czasowy (101 lat; 1 rok = 365,25 dni = 1 cykl). Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Szczegóły dotyczące parametrów klinicznych modelu opisano w rozdziale 5.1, 5.2 i 5.3 AE wnioskodawcy.

Źródłem danych wejściowych do modelu w zakresie skuteczności WOS są 2 podwójnie zaślepienie badania z randomizacją (111-206 i 111-301). Wnioskodawca wskazał, że różnice w skuteczności terapii WOS względem BSC w zakresie kluczowego punktu końcowego tj. rocznej szybkości wzrostu (AGV) są istotne statystycznie, ale wyłącznie w populacji ogólnej badania (tj. łącznie dla wszystkich grup wiekowych). Wyniki dla poszczególnych kategorii wiekowych były nieistotne statystycznie (patrz rozdz. 4 AWA).

Uwzględnione koszty

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 6. AE wnioskodawcy.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty leczenia komplikacji;
- koszty operacji wydłużenia kończyn.

Ww. wymienione kategorie kosztowe uznano za całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty rehabilitacji oraz koszty pośrednie uznano za nieróżniące.

Użyteczności stanów zdrowia

Jakość życia została włączona do modelu poprzez zastosowanie wartości użyteczności do pacjentów pozostających przy życiu w każdym cyklu, a nie z określonymi stanami zdrowia (stanowi parametr ciągły w oparciu o wzrost pacjenta w stosunku do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci).

Jakość życia została obniżana w cyklu, w którym wystąpiła wybrana komplikacja. Wartości jednorazowych obniżen jakości życia oszacowano na podstawie wartości, przypisanych kodom ICD-9 lub kodom CCC, zawartych w publikacji Sullivan 2011.

Szczegóły informacje przedstawiono w rozdziale 5.4 AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano 3 scenariusze dla poziomów dyskontowania:

- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.
- 0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 1,75% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki CUA w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (tożsamej z perspektywa płatnika publicznego), jak również perspektywy społecznej.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	WOS	BSC
Perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna		
Całkowity koszt różniący [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	1 069 650,40	
Perspektywa społeczna		
Całkowity koszt różniący [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	1 022 978,67	

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 8

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie wosorytydu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania WOS vs BSC z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) wyniósł 1 069 650,40 zł/QALY. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badań z randomizacją dowodzących przewagi WOS nad BSC w zakresie rocznej szybkości wzrostu (AGV), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej [redacted], natomiast w perspektywie społecznej [redacted]. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, wynoszącej [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonej analizie wrażliwości znajdują się w rozdziale 9. i 10. AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania WOS z BSC mają parametry tj.:

- długość horyzontu czasowego (5, 10 lub 20 lat);
- stopa dyskonta kosztów i/lub wyników zdrowotnych;
- modelowanie liniowej (na podstawie badania Maghnie 2023) zależności jakość życia od standardowego wyniku wzrostu;
- źródło średniej różnicy rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC);
- modelowanie liniowej (na podstawie punktów pomiędzy Z-score -3 i -2) zależności jakość życia od standardowego wyniku wzrostu;
- alternatywne źródło tablic/siatek wzrostu dla populacji ogólnej.

¹⁴ 217 641 PLN/QALY

Zmiana któregokolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na zmianę współczynnika ICUR w stopniu mniejszym niż 10%. Ponadto, przyjęcie któregokolwiek alternatywnego scenariusza analizy lub zmiana wartości któregokolwiek pojedynczego parametru nie powoduje zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności.

Wyniki są spójne w każdej z analizowanych perspektyw analizy.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego / wspólna

Parametr	Wartość parametru	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
		WOS	BSC	WOS	BSC		
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		24 197		23,91	439 467 (-58,91%)	
	5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		13 566		23,91	316 816 (-70,38%)	
	0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych		24 197		10,76	1 483 752 (+38,71%)	
	5% dla kosztów i 1,75% dla wyników zdrowotnych		13 566		15,02	622 952 (-41,76%)	
Horyzont czasowy (lata)	5		7 822		2,71	8 519 294 (+696,46%)	
	10		10 537		4,82	5 390 338 (+403,93%)	
	20		12 408		7,35	2 885 076 (+169,72%)	
Wiek początkowy (lata)	1		12 932		10,58	1 099 651 (+2,8%)	
			5 562		8,68	1 163 165 (+8,74%)	
Wiek zakończenia leczenia			13 566		10,76	1 060 841 (-0,82%)	
			13 566		10,76	1 120 946 (+4,8%)	
Odsetek płci żeńskiej	0,0%		13 511		9,75	1 044 919 (-2,31%)	
	100,0%		13 633		11,94	1 101 136 (+2,94%)	
Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu	0,00%		13 566		10,76	1 104 931 (+3,3%)	
			13 566		10,76	1 045 511 (-2,26%)	
Źródło tablic/siatek wzrostu dla achondroplazji	Dane SCHN		13 566		12,26	1 154 422 (+7,93%)	
Źródło tablic/siatek wzrostu dla populacji ogólnej	WHO tablice wzrostu		13 566		12,81	1 253 260 (+17,17%)	
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej <5 lat	na podstawie badania 111-206 (WOS vs BSC)		13 566		10,76	1 395 555 (+30,47%)	
	na podstawie badania 111-206 (WOS) oraz badania historii naturalnej (BSC)		13 566		10,76	1 109 459 (+3,72%)	
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej ≥5 lat	tak jak dla chorych w wieku ≥2 do <5 lat		13 566		10,76	993 097 (-7,16%)	
	na podstawie przeskalowania efektu uzyskanego w badaniu 111-208 dla populacji ≥2 do <5 lat o efekt związany z wiekiem		13 566		10,76	850 706 (-20,47%)	
Zależność jakości życia chorych na achondroplazję od standardowego wyniku wzrostu			13 566		13,00	1 348 532 (+26,07%)	
	funkcja liniowa, na podstawie Maghnie 2023		13 566		17,48	2 686 913 (+151,2%)	
Częstość występowania komplikacji określona w ramieniu WOS	niezależnie od wzrostu		13 566		10,76	1 072 998 (+0,31%)	

Parametr	Wartość parametru	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
		WOS	BSC	WOS	BSC		
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu BSC	na podstawie badania LIAISE		17 661		12,04	1 153 060 (+7,8%)	
	brak operacji wydłużenia kończyn		12 887		10,54	1 056 600 (-1,22%)	
Częstość wykonywania operacji wydłużania kończyn określona w ramieniu WOS	brak operacji wydłużenia kończyn podczas leczenia wosorytydem		13 566		10,76	1 079 827 (+0,95%)	
Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn (cm/rok)	6,58		13 566		10,74	1 068 546 (-0,1%)	
	7,70		13 566		10,78	1 070 606 (+0,09%)	
Śmiertelność w ramieniu WOS	niezależna od wzrostu		13 566		10,76	1 102 407 (+3,06%)	
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji	Minimalne		4 528		10,76	1 070 021 (+0,03%)	
	Maksymalne		35 098		10,76	1 068 811 (-0,08%)	

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 9

Wyniki analizy z perspektywy społecznej znajdują się na str. 97-101 AE wnioskodawcy.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Uwzględniono parametry mające wg wnioskodawcy potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej (tj. wiek zakończenia leczenia, percentyl wzrostu, średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana wiekowi, roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu).

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia mniejszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wartości analizy podstawowej z analizą wielokierunkową przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Kategoria	Inkrementalne koszty (PLN)	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN/QALY)
Perspektywa płatnika publicznego / wspólna			
Analiza podstawowa			1 069 650,40
Średni wynik AWW			1 084 127,43
Dolna granica 95% przedziału ufności			957 297,32
Górna granica 95% przedziału ufności			1 245 445,77
Perspektywa społeczna			
Analiza podstawowa			1 022 978,67
Średni wynik AWW			1 035 776,30
Dolna granica 95% przedziału ufności			911 524,78
Górna granica 95% przedziału ufności			1 193 810,92

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 10

Zgodnie z przeprowadzoną wielokierunkową (probabilistyczną) analizą wrażliwości, prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez technologię wnioskowaną wynosi [] w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, oraz [] w perspektywie społecznej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. Z uwagi na znaczący aspekt użyteczności wśród opiekunów chorych uwzględniono również perspektywę społeczną analizy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności, co jest zasadne ponieważ wyniki zdrowotne i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego; przyjęcie horyzontu czasowego krótszego niż dożywności wiązałoby się z niedoszacowaniem efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) w oparciu o dane kliniczne pochodzące z badań z randomizacją włączonych do AKL. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanej interwencji oparto na wynikach badań klinicznych: 111-206, 111-208, 111-301, stanowiących podstawę do bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorem, oraz badań Hoover-Fong 2021 i Maghnie 2023, dla naturalnego przebiegu choroby. W modelu korzystano również z danych nieopublikowanych, otrzymanych od wnioskodawcy.

Brak danych długoterminowych skutkowało koniecznością modelowania i przyjmowania pewnych założeń, które związane są z niepewnościami. Parametry kliniczne tj. wzrost chorych na achondroplazję, w rozróżnieniu na wiek i płeć, uwzględniono na podstawie siatek wzrostu bazujących na amerykańskiej populacji chorych na achondroplazję z bazy CLARITY (Hoover-Fong 2021), natomiast rozkład płci przyjęto na podstawie badania klinicznego 111-301. Powyższe uzasadniono brakiem szczegółowych danych dla tej grupy chorych w Polsce.

Jakość życia została włączona do modelu poprzez zastosowanie wartości użyteczności do pacjentów pozostających przy życiu w każdym cyklu, a nie z określonymi stanami zdrowia (stanowi parametr ciągły w oparciu o wzrost pacjenta w stosunku do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci). Takie podejście wnioskodawca uznał za właściwe, ponieważ opiera się na wzroście, który jest parametrem ciągłym, jak również pozwala uniknąć zmienności związanej z grupowaniem pacjentów do stanów zdrowia na podstawie przedziałów standardowego wyniku wzrostu (np. stosując stany zdrowia oparte na wzroście, niewielka zmiana w wyniku Z

może skutkować znaczną zmianą użyteczności (tj. przejściem między stanami zdrowia) lub nie mieć żadnego wpływu).

W modelu uwzględniono kilka komplikacji/powikłań występujących u osób z achondroplazją, których częstość skorelowano ze standardowym wynikiem wzrostu. Wśród analizowanych komplikacji, których częstość w przypadku achondroplazji istotnie przewyższa częstość w populacji ogólnej, uwzględniono: zwężenie otworu wielkiego, wodogłowie (wymagające implementacji bocznika), bezdech senny, stenozę kanału kręgowego, kifozę, zniekształcenie szpotawe stawu kolanowego, choroby sercowo-naczyniowe, zapalenie ucha środkowego oraz wady zgryzu. Należy mieć na uwadze, że nie zidentyfikowano danych naukowych potwierdzających ww. korelację, co niewątpliwie stanowi źródło niepewności. W każdym cyklu przypisano chorym prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji, które poza naliczanymi kosztami powiązано również z okresowym obniżeniem jakości życia. Zastosowano uproszczenie polegające na tym, że konsekwencje zdarzeń takich jak komplikacje lub operacja wydłużenia kończyn uwzględniono wyłącznie w cyklu, w którym wystąpiły – nie modelowano oddzielnie długofalowych konsekwencji związanych z wystąpieniem tych zdarzeń, lecz wszystkie konsekwencje skumulowano w jednym cyklu.

Mając powyższe na uwadze, należy podkreślić brak dowodów naukowych w zakresie wpływu WOS na redukcję częstości występowania komplikacji medycznych ACH, w tym tych, których częstość w przypadku achondroplazji istotnie przewyższa częstość w populacji ogólnej. Wyniki dostępnych prób klinicznych nie potwierdzają również znamiennego wpływu WOS na jakość życia pacjentów. W świetle powyższego, przyjęcie założenia o liniowej zależności pomiędzy jakością życia a standardowym wynikiem wzrostu obarczone jest niepewnością.

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że stosowanie WOS nie wyklucza możliwości przeprowadzenia operacji wydłużenia kończyn, co jest spójne z zapisami Programu lekowego. W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast wariant, w którym chorzy leczeni w danym cyklu wosorytydem nie mogą doświadczyć operacji wydłużenia kończyn w tym cyklu. Słuszność powyższego podejścia wnioskodawca uzasadnił powołując się na dane literaturowe.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez wnioskodawcę, który dostosowano do warunków polskich.

W modelu przyjęto wiele uproszczeń m.in. dot. szacowania kosztów, które stanowią zarówno podejście konserwatywne (m.in. brak uwzględnienia kosztów rehabilitacji, kosztów pośrednich związanych z wycofaniem się dorosłych chorych na achondroplazję z życia zawodowego, pobierania zasiłków oraz całkowitej rezygnacji z pracy jednego z rodziców w celu opieki nad chorym dzieckiem), jak i niekonserwatywne (m.in. brak uwzględnienia kosztów monitorowania chorych w programie lekowym – „ze względu na oczekiwane niewielkie różnice w monitorowaniu pomiędzy porównywanymi ramionami oraz względnie niewielki koszt wizyt i badań monitorujących, w porównaniu z kosztami leku”).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, co wydaje się zasadne, ponieważ leczenie WOS można rozpocząć od 4 miesiąca życia i wiąże się ono z istotnym wpływem na całe życie chorego (po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty).

Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych, jak również zastosowanych uproszczeń w modelu, wnioskodawca wykonał kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawił w ramach analizy wrażliwości (rozdział 5.2.3. AWA).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 12. AE wnioskodawcy):

- Niepewność związana z potrzebą modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni).
- Niepewność związana z potrzebą modelowania szybkości wzrostu chorych w dłuższym okresie niż uwzględniony w badaniach, tj. od wieku początkowego do zamknięcia nasady kości długich (ok. ■ lat).
- Niewielka liczebność populacji w badaniach.
- Wiek początkowy, w którym chorzy z kohorty WOS rozpoczynają leczenie, przyjęto jako równy średniemu wiekowi, w którym diagnozuje się achondroplazję (■ miesiąc życia). Wiąże się to z ograniczeniem wiarygodności wyników, gdyż taki stan zakłada brak chorych, którzy rozpoczynaliby leczenie WOS dopiero po kilku latach od diagnozy choroby.
- Czas leczenia WOS opiera się na modelowaniu uwzględniającym średni wiek zamknięcia nasad kości długich w populacji docelowej. „Moment zamknięcia nasad kości długich różni się między chorymi, a przez jego bezpośredni wpływ na długość przyjmowania wosorytydu, parametr ten znacznie wpływa na

inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne, dotyczące porównania wosorytydu z najlepszym leczeniem wspomagającym. (...) Zgodnie z zapisami Programu lekowego decyzja o przedłużeniu leczenia jest podejmowana, po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. W związku z powyższym należy zauważyć, że chorzy będą przerywali planowe leczenie średnio nieco później (maksymalnie kilka miesięcy później) niż w momencie zamknięcia nasad kości długich, co może stanowić ograniczenie w dokładnym oszacowaniu średniego wieku planowego zakończenia terapii w modelowanym ramieniu WOS.

- Przyjęcie założenia dot. wpływu standardowego wyniku wzrostu na częstość komplikacji, śmiertelność chorych oraz obniżenie jakości życia opiekunów chorych dzieci. „Założenie to bazuje na braku innych parametrów, na podstawie których można by rozważać zmienność tych czynników w obrębie chorych na achondroplazję (...).

- Nie odnaleziono danych z badań klinicznych, które potwierdzałyby pozytywny wpływ WOS na zmniejszenie śmiertelności chorych, zatem uzyskana w analizie przewaga WOS nad BSC w kontekście przeżycia całkowitego jest wyłącznie konsekwencją założenia o zależności zastępczej standardowego wyniku wzrostu.
- „Konserwatywnie w analizie kosztów-użyteczności nie uwzględniano w analizie kosztów pośrednich, związanych z wycofaniem się dorosłych chorych na achondroplazję z życia zawodowego, pobierania zasiłków oraz całkowitej rezygnacji z pracy jednego z rodziców w celu opiekania się nad chorym dzieckiem.”
- Uznanie kosztów rehabilitacji jako kategorii kosztów nieróżniących.
- „W kontekście kosztów operacji wydłużenia kończyn należy podkreślić, że w niniejszej analizie rozliczono koszty wydłużenia kończyn wyłącznie jako procedury medycznej związanej z wykonaniem świadczenia PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż., natomiast nie naliczono kosztów związanych z komplikacjami, występującymi ze zwiększoną częstością podczas oraz w roku po zakończeniu procesu wydłużania kończyn, względem chorych bez operacji wydłużania kończyn. Założenie to uznano za konserwatywne ze względu na większą liczbę zabiegów wydłużania kończyn w kohorcie BSC niż kohorcie WOS. Wydłużanie kończyn nie powinno również istotnie wpływać na częstość pomocy fizjoterapeutycznej, w porównaniu do chorych na achondroplazję bez operacyjnego wydłużania kończyn (kilka wizyt tygodniowo, regularnie), zatem ten koszt został również pominięty. Warto zaznaczyć, że 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. Jeżeli koszt związany ze zmianą zewnętrznego stabilizatora miałby być naliczany jako kolejna procedura medyczna PZH04, powodowałoby to podwójne naliczanie kosztów.”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe w zakresie kluczowego parametru tj. średniej różnicy w AGV między WOS a PLC w grupie wiekowej do 5 r.ż. (tj. od 6 do 24 miesięcy i 24–60 miesięcy, wynoszące odpowiednio [redacted] cm/rok) [redacted]. Należy podkreślić dostępność danych opublikowanych (badanie 111-206), zgodnie z którymi średnia różnica w AGV między WOS a PLC w grupach wiekowych od 6 do 24 miesięcy i 24–60 miesięcy jest niższa i wynosi odpowiednio 0,63 i 1,10 cm/rok. Wpływ powyższych danych na wyniki analizy został przetestowany dopiero w ramach analizy wrażliwości.

Analitycy Agencji zwrócili również uwagę na rozbieżności pomiędzy AE a AKL wnioskodawcy w nazwach publikacji odnoszących się do badania 111-206, z którego pochodzą przytoczone powyżej wartości parametru – w AE posługiwano się nazwą Savarirayan 2023 (np. str. 28), natomiast w AKL Savarirayan 2024 (np. str. 90).

W przedstawionych w AKL badaniach z randomizacją nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami w zakresie wpływu WOS na jakość życia – wnioskodawca wskazał, że badanie 111-301 nie miało mocy statystycznej do wykrywania różnic w wynikach QoL oraz jest ograniczone do 12-miesięcznego okresu randomizacji i nawet gdyby jego moc statystyczna była wystarczająca, prawdopodobnie nie uchwyciłoby długoterminowego wpływu leczenia wosorytydem. W związku z tym nie uznano żadnych danych QoL z badania 111-301 za odpowiednie do oszacowania wartości jakości życia. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono jedno badanie, które mierzyło jakość życia chorych na achondroplazję za pomocą kwestionariuszy EQ-5D (Maghnie 2023), natomiast stwierdzono, że „wyniki zamieszczone w kategorii EQ-5D cechują się niską rozdzielczością – podano wyłącznie wartość 1 miejsca po przecinku, np. 0,7 dla wszystkich chorych na ACH; zatem względny błąd zaokrąglenia wynosi ponad 5%, co uznano za nieakceptowalne w kontekście wartości jakości życia”. Ponadto wskazano, że wyniki te były bardzo słabo skorelowane z osiąganym przez chorych standardowym wynikiem wzrostu. W związku ze wskazanym w AE wnioskodawcy uzasadnieniem, za źródło ww. danych przyjęto publikację Christensen 2007, raportującą zależność jakości życia mierzoną za pomocą narzędzia EQ-5D od standardowego wyniku wzrostu populacji ogólnej dorosłych obywateli Wielkiej Brytanii.

Reprezentatywność tych danych dla wnioskowanej populacji z achondroplazją może być kwestionowana. Po pierwsze, chociaż w analizie uwzględniono „preferowane” w wytycznych AOTMiT narzędzie do oceny jakości życia (EQ-5D) to należy mieć na uwadze, że Wytyczne AOTMiT także wskazują, że „w niektórych sytuacjach zdrowotnych kwestionariusz EQ-5D może nie być właściwym instrumentem pomiaru użyteczności i wskazane jest zastosowanie innej metody”. Po drugie, w kontekście oceny jakości życia należy zwrócić uwagę na kwestię jej pomiaru w populacji pediatrycznej – uwzględniono dane z badania przeprowadzonego z udziałem dorosłych pacjentów, gdzie średnia wieku wynosiła 49 lat (Christensen 2007). Należy zauważyć, że związek między wzrostem a jakością życia oparty na populacji dorosłych może nie być analogiczny u dzieci. Ponadto, w analizie nie przeprowadzono dyskusji tej kwestii, chociaż Wytyczne AOTMiT wskazują, że „każda analiza dotycząca zastosowania technologii medycznej wśród pacjentów w wieku dziecięcym wymaga indywidualnego podejścia, które powinno być uzależnione od uwarunkowań właściwych określonej problemowi pediatrycznemu i od dostępności opublikowanych danych”. Po trzecie, badanie Christensen 2007 obejmuje populację ogólną a nie osoby z achondroplazją – kwestionowane może być zatem przenoszenie danych dot. jakości życia z populacji ogólnej na pacjentów z achondroplazją o analogicznym wzroście, którzy oprócz innych objawów choroby mają dodatkowo krótsze ramiona i dysproporcjonalność, co najpewniej negatywnie wpływa na ich jakość życia.

Należy również zwrócić uwagę, że wartości jednorazowych obniżen jakości życia oszacowano na podstawie wartości, przypisanych kodom ICD-9 lub kodom CCC, zawartych w publikacji Sullivan 2011, która również dotyczy brytyjskiej populacji ogólnej. Dane w zakresie wpływu operacji wydłużania kończyn z kolei pochodzą z badania, które nie dotyczyło populacji z achondroplazją, lecz wszystkich dzieci w wieku 9 – 17 lat poddawanych osteogenezie dystrykcyjnej dolnej kończyny. Ponadto, badanie obejmowało tylko 34 dzieci, z czego tylko 18 poddanych zostało standardowej technice lizarowej ze stabilizacją zewnętrzną, która jest w Polsce refundowana.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy mają parametry związane z długością horyzontu czasowego, stopą dyskontową dla kosztów i/lub wyników zdrowotnych, modelowaniem liniowej zależności jakości życia od standardowego wyniku wzrostu (na podstawie badania Maghnie 2023; na [redacted]), przyjętym źródłem danych dla średniej różnicy rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC), przyjętym źródła danych dla tablic/siatek wzrostu dla populacji ogólnej oraz wiekiem rozpoczęcia leczenia ([redacted] lat).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 12. AE wnioskodawcy):

- Brak szczegółowych danych dla chorych na achondroplazję w Polsce i związana z tym konieczność przyjęcia rozkładu płci chorych na podstawie badania 111-301 (Savarirayan 2020) oraz wzrostu (w zależności od wieku oraz płci) na podstawie danych z amerykańskiej bazy CLARITY (Hoover-Fong 2021).
- „Wartości jakości życia chorych na achondroplazję zastosowane w analizie kosztów-użyteczności są oparte na danych EQ-5D. Może być to postrzegane jako ograniczenie, biorąc pod uwagę, że istnieją dowody z badania LIAISE sugerujące, że wyniki EQ-5D nie są tak wrażliwe na wpływ standardowego wyniku wzrostu na wartości jakości życia, w porównaniu z innymi instrumentami, tj. QoLISSY oraz PedsQL. Wyniki analizy korelacji, opisanego w publikacji Maghnie 2023, zidentyfikowały standardowy wynik wzrostu jako istotny czynnik skorelowany z całkowitym wynikiem QoLISSY (współczynnik korelacji = 0,394; p-value < 0,01), dość dobrze skorelowany z całkowitym wynikiem PedsQL (współczynnik korelacji = 0,266; p value < 0,05), natomiast w niewielkim stopniu skorelowany z wynikami EQ-5D (współczynnik

korelacji = 0,143; p-value > 0,1).

Mimo przeprowadzonego mapowania wyników PedsQL do EQ-5D uzyskane wyniki były wątpliwe i cechowały się niską istotnością kliniczną, prawdopodobnie ze względu na niewystarczająco dużą korelację między PedsQL a standardowym wynikiem wzrostu. Dlatego kluczowe jest opracowanie odpowiedniego algorytmu mapowania wyników QoLISSY na wartości EQ 5D dla analizowanej populacji chorych, natomiast ze względu na brak wiarygodnych danych, jakość życia związaną z wzrostem chorych bazowano w niniejszej analizie na wynikach badania Christensen 2007 (szczegóły w rozdziale 5.4.1.), które wiąże się z ograniczeniami ze względu na wykorzystanie danych dotyczących populacji ogólnej oraz sklasyfikowanie wszystkich chorych ze standardowym wynikiem wzrostu ≤ 3 do jednej grupy.

W kontekście modelowania jakości życia chorych ograniczenie wiąże się zatem z założeniem, że istnieje związek przyczynowy między wzrostem lub standardowym wynikiem wzrostu a jakością życia EQ-5D oraz że dane Christensen 2007, raportujące zależność jakości życia od standardowego wyniku wzrostu populacji ogólnej dorosłych obywateli Wielkiej Brytanii, mogą być wykorzystane w przypadku modelowanych chorych na achondroplazję.

- „Licznymi ograniczeniami cechuje się dodatkowy scenariusz uwzględniający badanie Maghnie 2023 jako źródło danych jakości życia. Wykonany scenariusz bazuje na najprostszej regresji liniowej, tj. opierającej się na dwóch, jedyne możliwości do określenia, punktach: QoL(Z-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.; 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).”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali implementację założeń oraz obliczeń w modelu wnioskodawcy. W ocenie analityków Agencji model funkcjonuje poprawnie w pierwotnym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego. Chociaż nie odnaleziono nieścisłości, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie, należy zaznaczyć, że model zawiera liczne, wieloelementowe formuły, co ogranicza możliwość analizy wpływu zmiany połączeń na wyniki analizy.

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną. W analizie przedstawiono raport z przeprowadzonej walidacji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (rozdział 11.1 AE), że: „W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). (...) Potwierdzono, że wartości testowane w ramach walidacji skutkują uzyskaniem oczekiwanych wyników w modelu.”

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał (rozdział 11.3 AE), że: „Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających

skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne. W ramach walidacji zewnętrznej dokonano natomiast walidacji wyboru kategorii kosztowych, w tym wyboru uwzględnionych w niniejszej analizie poszczególnych komplikacji achondroplazji, poprzez porównane metodyki niniejszej analizy z danymi literaturowymi. Wykorzystano w tym celu 3 publikacje, znalezione w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych (odrzucone ze względu na brak wyników kosztów-użyteczności ani wyników kosztowych), tj. Fano 2022, Broder 2022 oraz Murton 2023. (...) Wyniki przedstawionych publikacji potwierdzają, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe zostały dobrane prawidłowo.”

Walidacja konwergencji

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych w przedmiotowym problemie zdrowotnym. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wobec braku ocen ekonomicznych specyficznych dla achondroplazji, przeprowadzono szersze, niesystematyczne poszukiwanie ocen ekonomicznych dotyczących zespołów niskorosłości. Zidentyfikowano 4 analizy: Christensen 2010, Takeda 2010, Li 2007 i Joshi 2006, które przedstawiono w rozdziale 11.2 AE wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji dostępne są w domenie publicznej raporty z oceny VOXZOGO (np. przeprowadzone przez FINOSE¹⁵ czy NCPE¹⁶), pozwalające na dyskusję przyjętych w AE wnioskodawcy założeń.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

- W analizie ekonomicznej przyjęto założenia w oparciu o dane z badań klinicznych. Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie wspomagające, co w opinii analityków Agencji jest zasadne oraz spójne z pozostałymi analizami przekazanymi przez wnioskodawcę. Uzyskane wyniki CUA wskazują na brak efektywności kosztowej terapii z wykorzystaniem vosorytydu.
- Przeprowadzona analiza ekonomiczna posiada ograniczenia, co zostało opisane w rozdziałach 5.3.1 i 5.3.2 AWA.
- Za główne ograniczenia analizy należy uznać brak dostępu do danych w zakresie m.in.:
 - długoterminowych wyników, które pozwalałyby na rzeczywistą ocenę możliwych do uzyskania efektów zdrowotnych uzyskiwanych w czasie całego okresu leczenia WOS. Powyższe skutkowało koniecznością modelowania na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywności) oraz przyjmowania założeń, które związane są z niepewnościami;
 - jakości życia chorych na achondroplazję:
 - umożliwiającymi wyciągnięcie wniosków w zakresie występowania korelacji między wzrostem lub standardowym wynikiem wzrostu a jakością życia u pacjentów z achondroplazją (patrz: rozdział 5.3.1. i 5.3.2. AWA). Przyjęte w analizie wartości dla jakości życia oparto o pomiar narzędziem EQ-5D, które nie odzwierciedla specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego – wyniki analizy korelacji (Maghnie 2023) sugerują, że standardowy wynik wzrostu jest w niewielkim stopniu skorelowany z

¹⁵ FINOSE joint assessment report, Voxzogo (vosoritide); Assessed indication Voxzogo is indicated for the treatment of achondroplasia in patients 2 years of age and older whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing [https://www.tlv.se/download/18.26761b318a8d34131f9694a/1695807161337/bed230921_voxzogo_1345-2023_eng_finose.pdf, dostęp: 31.10.2024 r.]

¹⁶ NCPE, Vosoritide for the treatment of achondroplasia in patients aged two years and older whose epiphyses are not closed, 05/10/2023 [https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/09/Technical-Summary-Vosoritide-HTA-22028.pdf, dostęp: 05.11.2024 r.]

wynikami EQ-5D, w przeciwieństwie do instrumentów tj. QoLISSY (najwyższa korelacja) oraz PedsQL;

- dotyczących wpływu WOS na jakość życia – brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu WOS na jakość życia w porównaniu do BSC w RCTs przedstawionych w AKL wnioskodawcy;
- wpływu WOS na redukcję częstości występowania komplikacji medycznych ACH, w tym tych, których częstość w przypadku achondroplazji istotnie przewyższa częstość w populacji ogólnej. Przyjęcie założenia o liniowej zależności pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia komplikacji ACH i co za tym idzie jakości życia a standardowym wynikiem wzrostu obarczone jest wysoką niepewnością;
- możliwości potwierdzenia korelacji pomiędzy standardowym wynikiem wzrostu a częstością występowania uwzględnionych w modelu powikłań związanych z achondroplazją. Powyższe stanowi źródło niepewności.
- Dane wejściowe w zakresie kluczowego parametru tj. średniej różnicy w AGV między WOS a PLC w grupie wiekowej do 5 r.ż. (tj. od 6 do 24 miesięcy i 24–60 miesięcy, wynoszące odpowiednio [redacted] i [redacted] cm/rok) [redacted]. Dane opublikowane (badanie 111-206), zgodnie z którymi średnia różnica w AGV między WOS a PLC w grupach wiekowych od 6 do 24 miesięcy i 24–60 miesięcy jest niższa i wynosi odpowiednio 0,63 i 1,10 cm/rok, zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto szereg innych założeń wpływających na niepewność oszacowań, tj. m.in.:
[redacted]
 - wpływ standardowego wyniku wzrostu na śmiertelność chorych oraz jakość życia opiekunów chorych dzieci (założenie to bazuje na braku innych parametrów, na podstawie których można by rozważyć zmienność tych czynników w obrębie chorych na achondroplazję; brak danych naukowych, które mogłyby potwierdzić założenie);
 - przewaga WOS nad BSC w kontekście przeżycia całkowitego jako wyłącznie konsekwencja założenia o zależności zastępczej standardowego wyniku wzrostu (nie odnaleziono danych z badań klinicznych, które potwierdzałyby pozytywny wpływ WOS na zmniejszenie śmiertelności chorych, zatem uzyskana w analizie).
- Zastosowano uproszczenie polegające na tym, że konsekwencje zdarzeń takich jak komplikacje lub operacja wydłużenia kończyn uwzględniono wyłącznie w cyklu, w którym wystąpiły – nie modelowano oddzielnie długofalowych konsekwencji związanych z wystąpieniem tych zdarzeń, lecz wszystkie konsekwencje skumulowano w jednym cyklu.
- W modelu przyjęto również pewne uproszczenia dot. szacowania kosztów, do czego odniesiono się w rozdziale 5.3.1 AWA.
- Wnioskodawca wskazał, że nie zidentyfikował innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania vosorytydu w leczeniu achondroplazji. Analitycy Agencji zidentyfikowali raporty z oceny VOXZOGO m.in. przeprowadzony przez FINOSE¹⁷ czy NCPE¹⁸.

¹⁷ FINOSE joint assessment report, Voxzogo (vosoritide); Assessed indication Voxzogo is indicated for the treatment of achondroplasia in patients 2 years of age and older whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing [https://www.tlv.se/download/18.26761b318a8d34131f9694a/1695807161337/bed230921_voxzogo_1345-2023_eng_finose.pdf, dostęp: 31.10.2024 r.]

¹⁸ NCPE, Vosoritide for the treatment of achondroplasia in patients aged two years and older whose epiphyses are not closed, 05/10/2023 [https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/09/Technical-Summary-Vosoritide-HTA-22028.pdf, dostęp: 05.11.2024 r.]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

Określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia w polskim systemie opieki zdrowotnej leku VOXZOGO (wosorytyd), stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte.

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie, w ramach programu lekowego. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Populacja docelowa

Pacjenci z achondroplazją w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, o adekwatnej wydolności narządowej umożliwiającej rozpoczęcie terapii (rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego).

Scenariusze

Rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący: sytuacja, w której wosorytyd nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego.

Scenariusz nowy (prognozowany): sytuacja, w której wosorytyd, stosowany w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, będzie finansowany ze środków publicznych.

Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty liczebności populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych pochodzących z opublikowanej literatury oraz danych GUS.

- W pierwszej kolejności oszacowano współczynnik zachorowalności na achondroplazję z wykorzystaniem danych z [redacted].

- Następnie, w celu oszacowania obecnej liczebności polskich chorych na achondroplazję, których nasady kości długich nie są zamknięte, wykorzystano dane dotyczące rocznej liczby żywych urodzeń w Polsce w latach 2010 – 2023. Założono, że badaną populacją w momencie rozpoczęcia BIA są wszyscy chorzy na achondroplazję, których nasady kości długich nie są zamknięte.
- Na podstawie wyników badania ankietowego przyjęto, że w analizowanej grupie chorych dochodzi do zamknięcia nasad kości długich średnio w wieku [redacted] lat. W analizie wrażliwości testowano arbitralnie wiek o 1 mniejszy/większy niż oszacowana średnia.
- Założono, że badaną populacją w momencie rozpoczęcia BIA stanowią wszyscy chorzy na achondroplazję urodzeni w ciągu ostatnich [redacted] lat, a więc w latach 20 [redacted] – 2024, tj. kończących [redacted] lat w 2025 roku lub później. [redacted]
[redacted] Ponadto, założono, że część chorych urodzonych w latach 20 [redacted] – 2023 mogło, z dowolnej przyczyny, nie dożyć do rozpoczęcia horyzontu czasowego BIA. Zastosowano zatem modelowanie śmiertelności chorych analogiczne do tego wykorzystanego w analizie ekonomicznej w przypadku chorych leczonych w ramieniu BSC.
- Liczbę chorych urodzonych w danym roku, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, obliczono jako iloczyn liczby urodzeń w tym roku, współczynnika zachorowalności na achondroplazję na 100 000 żywych urodzeń oraz odsetka przeżycia do danego wieku.
- W związku z tym, że podczas 1. roku BIA przyjdą na świat nowi chorzy na achondroplazję, którzy powinni zostać uwzględnieni jako chorzy częściowo leczeni w 1. roku BIA. przyjęto uproszczone założenie, zgodnie z którym chorzy urodzeni w 1. roku BIA rodzą się średnio po 6 miesiącach od rozpoczęcia horyzontu BIA (średnia arytmetyczna dla okresu 0–12 miesięcy). Ponadto chorzy na achondroplazję [redacted], a WOS nie może być stosowany przed 4. miesiącem życia, zatem chorzy urodzeni w 1. roku BIA rozpoczęliby leczenie WOS średnio wraz z rozpoczęciem 2. roku BIA.
- Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Liczebność populacji docelowej oszacowaną na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Udziały w rynku

Oszacowano na podstawie opinii Ekspertów (w grupie wiekowej [redacted] lat) oraz danych od wnioskodawcy dot. doświadczeń refundacyjnych w innych krajach (w grupie wiekowej [redacted] lat).

Tabela 24. Podsumowanie prognozowanych udziałów w rynku przyjętych na rzecz BIA

Terapia	% populacji docelowej na zakończenie 1. roku BIA		% populacji docelowej na zakończenie 2. roku BIA	
	w wieku [redacted] lat na	w wieku [redacted] lat	w wieku [redacted] lat na	w wieku [redacted] lat
WOS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 27

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty leczenia komplikacji związanych z achondroplazją;
- koszty operacji wydłużenia kończyn.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich (tj. m.in. koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty rehabilitacji) oraz koszty pośrednie nie były brane pod uwagę w obliczeniach – uznano je za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych, niemających wpływu na wyniki analizy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Wariant	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Minimalny		
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa płatnika / wspólna)

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Całkowite koszty różniące (PLN)						
minimalny	■	■	■	■	111,00 mln	139,33 mln
prawdopodobny	■	■	■	■	142,12 mln	177,51 mln
maksymalny	■	■	■	■	146,27 mln	183,19 mln
Koszt wosorytydu (PLN)						
minimalny	■	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■	■

Wielkość populacji docelowej leczonej WOS oszacowana przez wnioskodawcę (scenariusz nowy) wyniesie ■ pacjentów w I oraz ■ pacjentów w II roku refundacji (w wariantcie prawdopodobnym).

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej z perspektywy płatnika publicznego (oraz perspektywy wspólnej tożsamej z perspektywą płatnika) będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości ■ PLN w I roku analizy oraz ■ PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wariant prawdopodobny).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	nd	Komparatorem przyjętym na rzecz analiz wnioskodawcy jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowana technologia stanowi pierwszą opcję leczenia w rozpatrywanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	██████████ Deklarowana wielkość dostaw wynosi ██████████ opakowań leku w I roku i ██████████ opakowań leku w II roku, ██████████ w scenariuszu zakładającym wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanego leku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2. AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2. AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy, w przypadku której testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w niniejszej analizie.

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali implementację założeń oraz obliczeń w modelu wnioskodawcy, weryfikując m.in. czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA Wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę Wnioskowania z analizy. Model można uznać za aktualny na dzień złożenia wniosku w zakresie danych wejściowych. Chociaż nie odnaleziono nieścisłości, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie, należy zaznaczyć, że model zawiera liczne, wieloelementowe formuły, co ogranicza możliwość analizy wpływu zmiany połączeń na wyniki analizy.

Analitycy Agencji skonfrontowali przedstawione przez Wnioskodawcę dane dot. liczebności populacji z danymi NFZ oraz danymi przekazanymi przez Eksperta pozyskanymi na etapie opracowywania AWA. Dane NFZ, pozyskane z bazy SWIAD, dot. liczebności populacji w wieku do 18 r.ż. z rozpoznaniem achondroplazji (kod ICD-10: Q77.4) w Polsce są porównywalne z oszacowaniem przeprowadzonym przez wnioskodawcę na podstawie danych epidemiologicznych z literatury i danych GUS. Wg danych NFZ w 2023 liczba pacjentów z rozpoznaniem achondroplazji wyniosła 280, natomiast wg oszacowań wnioskodawcy, w prawdopodobnym scenariuszu jest ██████████ w I roku i ██████████ w II roku analizy. W kontraście do powyższego, wg danych z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych, pozyskanych od Konsultant Krajowej w dziedzinie genetyki klinicznej, do 2023 urodziło się 172 osób z achondroplazją (kod ICD-10: Q77.4). Należy jednak zwrócić uwagę, że dane pochodzące z rejestru PRWWR mogą być niedoszacowane ze względu na potencjalnie niską zgłaszalność przypadków przez lekarzy.

Podczas szacowania populacji przyjęto założenie, że kryterium dotyczące adekwatnej wydolności narządowej nie wpłynie na wielkość populacji chorych, którzy rozpocząłby terapię wosorytydem w przypadku jego refundacji. W uzasadnieniu wskazano, że pomimo potencjalnej dyskwalifikacji części populacji docelowej ze względu na ww. kryterium, należy oczekiwać, że będzie ona skutkować jedynie opóźnieniem momentu rozpoczęcia leczenia i nie należy spodziewać się przypadków chorych na achondroplazję, którzy przez utrzymującą się niewydolność narządową przez cały okres dorastania nie rozpoczną terapii wosorytydem. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. założenia.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co uzasadniono brakiem alternatywnej technologii refundowanej w rozważanym wskazaniu. W związku z powyższym przyjęto, że lek VOXZOGO® powinien osiągnąć zakładany udział w rynku w ciągu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego podejścia.

Komentarz analityków Agencji dot. wnioskowanych warunków objęcia refundacją przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2 AWA.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6, BIA Wnioskodawcy):

- „Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie publikacji Foreman 2020 i Coi 2019, danych GUS 2024 oraz wyników badania ankietowego (Analiza problemu decyzyjnego). Ze względu na [REDAKTOWANE], uznano, że dane epidemiologiczne (połączone z danymi GUS dot. liczby żywych urodzeń) są znacznie wiarygodniejszym źródłem w kontekście oszacowania liczebności populacji polskich chorych na achondroplazję, których nasady kości długich nie są zamknięte. Dane epidemiologiczne są jednak ograniczone, głównie ze względu na liczebność próby badawczej, tj. liczby monitorowanych urodzeń. Uznano zatem, że wyeliminowanie ograniczeń dotyczących oszacowania badanej populacji mogłoby nastąpić wyłącznie w przypadku utworzenia polskiego rejestru chorych na achondroplazję.”
- „Ograniczeniem znacznie wpływającym na prognozowane wydatki budżetowe jest oszacowanie kosztu leczenia wosorytydem w ramach RDTL.”
- „W analizie modelowania kosztów zastosowano uproszczenie polegające na tym, że chorzy na achondroplazję urodzeni w okresie 1. roku BIA w momencie rozpoczęcia 2. roku BIA będą w średnim wieku 6 miesięcy życia. Ponieważ średni czas zdiagnozowania achondroplazji przyjęto jako [REDAKTOWANE], wszyscy modelowani chorzy urodzeni w danym roku rozpoczynają leczenie w tym samym momencie. Wiąże się to z ograniczeniem, gdyż w rzeczywistości należy spodziewać się, że kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami powinna odbywać się płynnie w czasie całego roku. Uproszczenie to jest konieczne ze względu na roczną długość cyklu w modelu ekonomicznym. Ponadto, opisane ograniczenie dotyczy wyłącznie nowo zdiagnozowanych chorych, którzy stanowią ok. [REDAKTOWANE] populacji w 2. roku BIA (oraz [REDAKTOWANE] w 1. roku BIA), zatem należy spodziewać się [REDAKTOWANE] mniejszego wpływu tego założenia na prognozowane wydatki budżetowe w porównaniu z niepewnościami związanymi z oszacowaniem populacji docelowej.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych. Wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Uzyskane wyniki wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry i scenariusze:

- moment osiągnięcia stabilności rynkowej wnioskowanego leku (zmiana kosztów inkrementalnych o [REDAKTOWANE] w 1. roku BIA);
- oszacowanie liczebności populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz liczebności populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego (zmiana kosztów inkrementalnych o [REDAKTOWANE] w 1. roku BIA oraz [REDAKTOWANE] w 2. roku BIA);
- udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora dla chorych w wieku [REDAKTOWANE] lat oszacowane na podstawie średniej arytmetycznej z odpowiedzi ekspertów (zmiana kosztów inkrementalnych o [REDAKTOWANE] w 1. roku BIA oraz [REDAKTOWANE] w 2. roku BIA).

Zmiana któregokolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na koszt inkrementalny w stopniu mniejszym niż 10%. Ponadto, przyjęcie któregokolwiek alternatywnego scenariusza analizy lub zmiana wartości któregokolwiek pojedynczego parametru nie powoduje zmiany wnioskowania.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

- W analizie wpływu na budżet przyjęto założenia spójne z analizą ekonomiczną. Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie wspomagające, co w opinii analityków Agencji jest zasadne oraz spójne z pozostałymi analizami przekazanymi przez wnioskodawcę.
- Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej oraz nowego programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanej kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.
- Przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy, co w opinii analityków jest uzasadnione z uwagi na brak innych opcji terapeutycznych we wnioskowanej jednostce chorobowej.
- Liczebność wnioskowanej populacji z achondroplazją oszacowana przez wnioskodawcę jest porównywalna z danymi NFZ, pozyskanymi na potrzeby AWA. Prognozowana liczba pacjentów, u których wg oszacowań wnioskodawcy będzie stosowana wnioskowana technologia w scenariuszu nowym wynosi, w zależności od wariantu analizy, od [] w I roku oraz od [] w II roku analizy.
- Uzyskane wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w sytuacji podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanego leku.
- W ogólnej ocenie przedstawiona analiza wpływu na budżet nie zawiera błędów w zakresie przeprowadzonych kalkulacji. Analiza wpływu na budżet opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w niniejszej analizie.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniższe zestawienie tabelaryczne uwzględnia zapisy ustalonego programu lekowego oraz uwagi Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii [redacted] przekazanych wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 16.10.2024 r. Należy jednak podkreślić, iż przekazane uwagi Konsultanta Krajowego zostały częściowo uwzględnione w zapisach ustalonego programu lekowego (uwagi uwzględnione zostały oznaczone podkreśleniem).

Tabela 28. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z przekazanymi uwagami

Część programu	Zapisy ustalonego programu	Uwagi	
		Ekspert*	
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 4 miesiące i więcej; 2) rozpoznanie achondroplazji potwierdzone odpowiednim badaniem genetycznym; 3) niezamknięte nasady kości długich (wiek kostny poniżej 16 lat u dziewcząt albo poniżej 18 lat u chłopców); 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL; 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 7) u osób aktywnych seksualnie stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; 8) zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również pacjenta. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>Należy dopisać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę wieku kostnego metodą Greulich'a i Pyle'a • MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego ponieważ uszkodzenie rdzenia kręgowego jest największym zagrożeniem dla tych chorych. 	
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie rozpoznania achondroplazji za pomocą odpowiedniego badania genetycznego - w przypadku braku wyniku badania w dokumentacji medycznej; 2) ocena wieku kostnego; 3) MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego; 4) pomiary antropometryczne: masa ciała (wartość liczbowa i SDS), wzrost/długość ciała (wartość liczbowa i SDS), długość tułowia, długość kończyn dolnych i górnych, obwód głowy, rozpiętość ramion i obwód klatki piersiowej (wartości liczbowe i SDS); 5) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii (wskaźnik AGV, BMI – z podaniem centyla, WHR, tempo wzrastania (cm/rok)); 6) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 7) morfologia krwi z rozmazem; 8) oznaczenie stężenia sodu, potasu oraz wapnia w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia glukozy na czczo; 10) oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów; 11) oznaczenie fosfatazy alkalicznej; 	<p>Należy dopisać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę wieku kostnego metodą Greulich'a i Pyle'a, • <u>MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego</u> ponieważ uszkodzenie rdzenia kręgowego jest największym zagrożeniem dla tych chorych. <p>W badaniach przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ocena wysokości i masy ciała musi być podana w wartościach liczbowych i SDS (ponieważ wartość SDS jest zdecydowanie bardziej miarodajna), wartość BMI (z podaniem centyla), oraz tempo wzrastania (w cm/rok). (...)</u> ważne jest wprowadzenie do zapisu programu pomiarów obwodu głowy i co 90 dni <u>długości kończyn dolnych i</u> 	

Część programu	Zapisy ustalonego programu	Uwagi	
		Ekspert*	
	<p>12) oznaczenie poziomu wit. D; 13) oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub test doustnego obciążenia glukozą - z oceną glikemii i insulinemii; 14) oznaczenie stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu; 15) oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (FT4) 16) konsultacja neurochirurgiczna – opcjonalnie; 17) konsultacja ortopedyczna.</p>	<p><u>górnych oraz długości tułowia</u> lub <u>długości ciemieniowo-siedzeniowej</u> oraz <u>rozpiętości ramion i obwodu klatki piersiowej</u> (wartość liczbowe i SDS) (...), • <u>pomiar stężenia wapnia zjonizowanego, fosfatazy alkalicznej i wit. D,</u> • <u>konsultacja ortopedyczna,</u> • <u>konsultacja neurochirurgiczna,</u> ponieważ z uwagi na małą średnicę otworu wielkiego może dochodzić do uszkodzenia rdzenia kręgowego i konieczny będzie zabieg neurochirurgiczny przed leczeniem i rzadko podczas terapii.</p>	
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) 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; 2) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 4) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 6) okres ciąży lub karmienia piersią.</p>	<p>• <u>w pkt. 1 proponuję dopisać „lub lekarza prowadzącego”,</u> • <u>w pkt. 2 zmienić określenie „szybkość wzrostu” na „tempo wzrastania”,</u> • <u>proponuję wykreślić pkt. 8, ponieważ ciąża i laktacja to elementy istotne w badaniach klinicznych,</u> • <u>proponuję dodać, iż leczymy albo do osiągnięcia wieku kostnego 14 lub 16 lat przez dziewczęta i 16 lub 18 lat przez chłopców, ponieważ przy wieku kostnym >14 lat u dziewcząt i >16 lat u chłopców zwiększenie wysokości ciała jest niewielkie i dotyczy przede wszystkim długości tułowia.</u></p>	
Monitorowanie leczenia	<p>1) pomiary antropometryczne: masa ciała (wartość liczbowe i SDS), wzrost/długość ciała (wartość liczbowe i SDS), długość tułowia, długość kończyn dolnych i górnych, obwód głowy, rozpiętość ramion i obwód klatki piersiowej (wartości liczbowe i SDS); 2) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii (wskaźnik AGV, BMI – z podaniem centyla, WHR, tempo wzrastania (cm/rok)); 3) oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów; 4) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 5) morfologia krwi z rozmazem;</p>	<p>W badaniach wykonywanych co 365 dni należy dopisać: • <u>ocenę wieku kostnego metodą Greulich’a i Pyle’a,</u> • <u>opcjonalnie <u>MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego</u></u> • <u>co 90 dni ocena wysokości i masy ciała musi być podana w wartościach liczbowych i SDS (ponieważ wartość SDS jest zdecydowanie bardziej</u></p>	

Część programu	Zapisy ustalonego programu	Uwagi	
		Ekspert*	
	<p>6) oznaczenie stężenia sodu, potasu oraz wapnia w surowicy krwi;</p> <p>7) oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c);</p> <p>8) oznaczenie stężenia triglicydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;</p> <p>9) oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (FT4);</p> <p>10) oznaczenie fosfatazy alkalicznej;</p> <p>11) oznaczenie poziomu wit. D;</p> <p>12) ocena wieku kostnego;</p> <p>13) MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego – do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>14) konsultacja neurochirurgiczna – opcjonalnie;</p> <p>15) konsultacja ortopedyczna.</p> <p>Badania 1-3 wykonuje się co 3 miesiące,</p> <p>badania 4-10 wykonuje się co 6 miesięcy,</p> <p>badania 11-15 wykonuje się co 12 miesięcy.</p> <p>Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, w oparciu o ww. kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.</p>	<p><u>miarodajna</u>, <u>wartość BMI (z podaniem centyla)</u>, <u>oraz tempo wzrastania (w cm/rok)</u>. (...) ważne jest wprowadzenie do zapisu programu <u>pomiarów obwodu głowy i co 90 dni długości kończyn dolnych i górnych oraz długości tułowia lub długości ciemieniowo-siedzeniowej oraz rozpiętości ramion i obwodu klatki piersiowej</u> (wartość liczbowe i SDS), (...),</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>co 90 dni pomiar stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów</u>, • <u>co 180 dni fosfatazy alkalicznej</u>, • <u>co 365 dni vit. D</u>, • <u>co 365 dni konsultacja ortopedyczna</u>, • <u>opcjonalnie co 365 dni należy dodać konsultację neurochirurgiczną</u>, ponieważ z uwagi na małą średnicę otworu wielkiego może dochodzić do uszkodzenia rdzenia kręgowego i konieczny będzie zabieg neurochirurgiczny przed leczeniem i rzadko podczas terapii. 	
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii tj. wysokość i masa ciała (wartości liczbowe i SDS, wartość BMI (z podaniem centyla), tempo wzrastania (w cm / rok), wiek kostny; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. 	<p>W monitorowaniu terapii do NFZ co najmniej <u>wysokość i masa ciała podana w wartościach liczbowych i SDS</u>, <u>wartość BMI (z podaniem centyla) oraz tempo wzrastania (w cm / rok) i wiek kostny</u>.</p>	-

* prof. Mieczysław Walczak, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii

W związku z rozbieżnościami przekazanych uwag Eksperta oraz Wnioskodawcy w zakresie poniżej wskazanych zapisów programu lekowego (wskazane również w zleceniu MZ z dn. 16 października 2024 r.; znak: PLR.4500.3686.2024.12.DGO, PLR.4500.3687.2024.10.DGO, PLR.4500.3688.2024.10.DGO):

- prawidłowości wymagania oceny skuteczności terapii zgodnie z określonym harmonogramem: po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;
- odpowiedniej metody (lub metod) oceny wieku kostnego – biorąc pod uwagę załączone do pisma propozycje zmian w programie przesłane przez konsultanta krajowego oraz uwagi Wnioskodawcy;
- zasadności zdefiniowania terminu „niezamkniętych nasad kości długich” - biorąc pod uwagę załączone do pisma propozycje zmian w programie przesłane przez konsultanta krajowego oraz uwagi Wnioskodawcy.

analitycy AOTMiT przeprowadzili analizę zapisów charakterystyki produktu leczniczego Voxzogo, wytycznych klinicznych i protokołów badań rejestracyjnych. Zwrócono się o opinię do 4 Ekspertów klinicznych do dnia ukończenia AWA nie otrzymano odpowiedzi w ww. zakresie.

Tabela 29. Komentarz AOTMiT do wybranych zapisów PL wskazanych w zleceniu MZ

Zapis PL	Komentarz AOTMiT
<p>a) prawidłowości wymagania oceny skuteczności terapii zgodnie z określonym harmonogramem: po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;</p>	<p>ChPL Voxzogo</p> <p><i>Monitorowanie wzrostu</i></p> <p>Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego.</p> <p>Wytyczne kliniczne</p> <p><i>Konsensus Australijskiej Grupy Roboczej ds. Vosorytydu – zalecenia dotyczące optymalnego stosowania vosorytydu u dzieci z achondroplazją w Australii [Tofts 2024]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni vosorytydem powinni być poddawani regularnej ocenie w celu monitorowania wzrostu, powikłań achondroplazji oraz skuteczności i bezpieczeństwa leczenia vosorytydem. Regularne wizyty monitorujące powinny rozpocząć się 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki vosorytydu, a następnie powinny obejmować wizyty 6-miesięczne i coroczne – siła zalecenia: E; <p>Badania rejestracyjne</p> <p>W badaniach 111-206 oraz 111-301 pierwszą ocenę skuteczności terapii zaplanowano po 52 tygodniach. Pacjenci mogli kontynuować leczenie vosorytydem w ramach otwartych faz przedłużonych badań (111-208 i 111-302). W publikacji pełnotekstowej Savarirayan 2021 uwzględniająca wyniki fazy przedłużonej badania (111-302) wyniki dla skuteczności przedstawiono w 6-miesięcznych interwałach czasowych.</p>
<p>b) odpowiedniej metody (lub metod) oceny wieku kostnego – biorąc pod uwagę załączone do pisma propozycje zmian w programie przesłane przez konsultanta krajowego oraz uwagi Wnioskodawcy;</p>	<p>Najczęściej wskazywaną metodą oceny wieku kostnego wskazywaną w wytycznych klinicznych oraz wykorzystywaną w badaniach rejestracyjnych vosorytydu jest metoda Greulich-Pyle'a. Natomiast wskazywano również metodę Tannera-Whitehouse'a (co potwierdzają wyniki z przeglądu systematycznego Perez 2023).</p> <p>ChPL Voxzogo</p> <p>Nie określono metody oceny wieku kostnego.</p> <p>Wytyczne kliniczne</p> <p><i>Semler 2024</i></p> <p>Wskazano, że ocena wieku kostnego dokonywana jest metodą Greulich-Pyle'a.</p> <p>Badania rejestracyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> 111-301: ocena wieku kostnego na podstawie zdjęć RTG lewej ręki oraz nadgarstka w projekcji PA (tylno-przedniej) metodą Greulich-Pyle'a (Greulich, 1971) lub Tannera-Whitehouse'a (Tanner, 1975); Faza przedłużona badania (111-302): ocena wieku kostnego na podstawie zdjęć RTG lewej ręki oraz nadgarstka metodą Greulich-Pyle'a; 111-206: ocena stopnia dojrzałości kości dziecka metodą Greulich i Pyle'a opartą o zdjęcia RTG lewej ręki; <p>Istnieją pewne ograniczenia w stosowaniu metody Greulich i Pyle'a u pacjentów z achondroplazją, ponieważ została ona opracowana na podstawie zdjęć RTG dzieci o przeciętnym wzroście. Jednakże metoda ta była stosowana z względnym powodzeniem w celu przewidywania wpływu terapii hormonem wzrostu w wielu schorzeniach, w tym w zespole Turnera (na podstawie suplementu do badania Savarirayan 2024).</p> <p>Faza przedłużona badania (111-208): brak informacji</p>

Zapis PL	Komentarz AOTMiT
	<p>Opinie Ekspertów Zwrócono się o opinię do 4 Ekspertów klinicznych, jednak do dnia ukończenia AWA nie otrzymano odpowiedzi w zakresie odpowiedniej metody oceny wieku kostnego.</p> <p>PS Perez 2023 U dzieci rasy kaukaskiej i latynoskiej metoda Greulich-Pyle była odpowiednia dla wszystkich grup wiekowych, jednak u młodzieży alternatywę może stanowić metoda Tanner-Whitehouse (ang. <i>Tanner-Whitehouse radius-ulna-short bones 3, TW3-RUS</i>)</p>
<p>c) zasadności zdefiniowania terminu „niezamkniętych nasad kości długich” - biorąc pod uwagę załączone do pisma propozycje zmian w programie przesłane przez konsultanta krajowego oraz uwagi Wnioskodawcy.”</p>	<p>ChPL Voxzogo <i>Czas trwania leczenia</i> 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. Nie określono granicy wieku kostnego odpowiadającej niezamkniętym nasadom kości długich.</p> <p>Raport oceniający EMA 2021 Ponieważ w poszczególnych krajach UE występują różnice w standardach opieki nad pacjentem w zakresie oceny zamknięcia nasady kości, kryteria oceny zamknięcia nasady kości nie zostały uwzględnione w ChPL.</p> <p>Opinie Ekspertów Zwrócono się o opinię do 4 Ekspertów klinicznych, jednak do dnia ukończenia AWA nie otrzymano odpowiedzi w zakresie odpowiedniej metody oceny wieku kostnego.</p>

Uwagi AOTMiT do zapisów ustalonego PL

Biorąc pod uwagę przebieg choroby, jaką jest achondroplazja, poza bezpośrednią korzyścią jaką niesie ze sobą zwiększenie wzrostu, ważnym elementem jest poprawa w zakresie innych parametrów tj. jakość życia, czy złagodzenie powikłań dotyczących pacjentów z achondroplazją, w związku z czym należy rozważyć uwzględnienie ww. parametrów w ocenie skuteczności terapii wosorytydem w programie lekowym.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Voxzogo (wosorytyd) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>¹⁹
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja- <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *vosoritide*, *voxzogo*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (HAS 2021, G-BA 2024, G-BA 2024a, PBAC 2022, AIFA 2023), w tym 2 pozytywne oceny z niewymierną dodatkową korzyścią (G-BA 2024, G-BA 2024a) oraz 2 rekomendacje negatywne (NCPE 2023, TLV 2023), w tym 1 negatywną ocenę w zakresie kwalifikacji wosorytydu do programu ochrony przed wysokimi kosztami leczenia (TLV 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki stosunek korzyści klinicznych (skuteczność) względem bezpieczeństwa produktu leczniczego, umiarkowaną korzyść kliniczną (CAV III) w ścieżce terapeutycznej populacji pacjentów z achondroplazją w porównaniu z dotychczasowym postępowaniem medycznym (HAS 2021), brak dostępnych alternatywnych form terapii achondroplazji, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu achondroplazji, w przypadku której jedynym dotychczas postępowaniem terapeutycznym było leczenie objawowe (HAS 2021, PBAC 2022), znaczną poprawę skuteczności w porównaniu z BSC w przypadku niektórych pacjentów z achondroplazją, wysoką dodatkową wartość terapeutyczną związaną z dostępem do wosorytydu (PBAC 2022), istotne korzyści kliniczne w zakresie zwiększenia szybkości wzrostu u dzieci z achondroplazją w wieku co najmniej 2 lat nie wpływające na śmiertelność i ogólną jakość życia (G-BA 2024) oraz niewymierne dodatkowe korzyści ze stosowania wosorytydu względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) u pacjentów z achondroplazją w wieku od ≥ 4 miesięcy do < 2 lat oraz w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte (G-BA 2024, G-BA 2024a).

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na ograniczoną ilość danych klinicznych, bardzo wysoki koszt, znaczący wpływ na budżet, brak wykazania efektywności kosztowej wosorytydu (NCPE 2023), wysoki poziom niepewności niektórych parametrów w dokumentacji producenta leku, przekroczenie proggu uważanego zwykle za rozsądny niezależnie od ciężkości choroby przez koszt w przeliczeniu na zyskany rok życia skorygowany o jakość oraz znacząco wysoką niepewność analiz głównie z powodu braku rozstrzygających dowodów ustanawiających wyraźny związek między wzrostem a jakością życia związaną ze zdrowiem oraz powikłaniami (TLV 2023).

W 1 rekomendacji wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją ocenianej terapii. Rekomendacje włoskie przewidują możliwość pełnej refundacji wosorytydu wyłącznie pod warunkiem jego wydawania w szpitalu i pod specjalistycznym nadzorem (AIFA 2023).

¹⁹ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. Actual Benefit) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. Improvement in Actual Benefit). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodawanego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (grading of levels of Improvement in Actual Benefit) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. major) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. substantial) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. moderate) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. minor) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. non-existent) – kategoria V wg IAB.

Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla Voxzogo (wosorytydu) zidentyfikowane przez Wnioskodawcę

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	Leczenie pacjentów z achondroplazją w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami genetycznymi.	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Achondroplazja jest poważną chorobą rzadką, z częstymi oraz różnorodnymi powikłaniami (m.in. funkcjonalnymi, oddechowymi, neurologicznymi oraz psychologicznymi). Stosunek korzyści klinicznych (skuteczność) względem bezpieczeństwa produktu leczniczego VOXZOGO® uznano za wysoki.</p> <p>Wosorytyd powinien być stosowany w ramach I linii leczenia, biorąc pod uwagę brak dostępnych alternatywnych form terapii achondroplazji.</p> <p>Komisja HAS rekomenduje finansowanie wosorytydu na poziomie 65%.</p> <p>Na podstawie randomizowanego badania klinicznego wykazano istotną statystycznie oraz klinicznie wyższość wosorytydu względem placebo – roczna szybkość wzrostu wyniosła 1,57 cm/rok w grupie badanej.</p> <p>Uznano, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w leczeniu achondroplazji, w przypadku której do tej pory jedynym leczeniem było leczenie objawowe.</p> <p>Decyzję podjęto pomimo niewielkich dowodów klinicznych.*</p> <p>Komisja HAS uważa, że wosorytyd zapewnia umiarkowaną korzyść kliniczną (CAV III) w ścieżce terapeutycznej populacji chorych na achondroplazję, w porównaniu z dotychczasowym postępowaniem medycznym u osób w wieku 2 lat i starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte.</p>
G-BA 2024	Leczenie pacjentów z achondroplazją w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami genetycznymi	<p><u>Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią</u></p> <p>Stwierdzono niewymierne dodatkowe korzyści ze stosowania wosorytydu względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) u osób z achondroplazją.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują na istotny wpływ leczenia wosorytydem w ocenie szybkości wzrostu u chorych w porównaniu z BSC. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w ocenie jakości życia. Profil bezpieczeństwa uznano za porównywalny.</p> <p>Populację docelową oszacowano na około 330-460 chorych rocznie, kwalifikujących się do leczenia wosorytydem.</p> <p>Podkreślono, że leczenie wosorytydem powinno być rozpoczęte i monitorowane przez doświadczonych lekarzy.</p> <p>Podsumowując, wosorytyd wykazuje istotne korzyści kliniczne w zakresie zwiększenia szybkości wzrostu u dzieci z achondroplazją, nie wpływając na śmiertelność oraz ogólną jakość życia. Jednakże terapia ta generuje wysokie koszty i wymaga ścisłego wdrażania oraz monitorowania przez specjalistów.</p>
G-BA 2024a	Leczenie pacjentów z achondroplazją w wieku od ≥ 4 miesięcy do < 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami genetycznymi	<p><u>Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią</u></p> <p>Agencja G-BA opublikowała ocenę korzyści nowego wskazania terapeutycznego dla wosorytydu. Wskazanie terapeutyczne oceniane w dokumencie obejmuje leczenie achondroplazji u dzieci w wieku od ≥ 4 miesięcy do < 2 lat, u których nasady kości długich nie są jeszcze zamknięte. G-BA określiła BSC jako odpowiednią terapię porównawczą.</p> <p>W kategoriach punktów końcowych dotyczących zachorowalności i działań niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dwoma ramionami leczenia.</p> <p>Podsumowując, na podstawie wyników badania 111-206 u dzieci w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między wosorytydem a BSC.</p> <p>W ogólnej ocenie, G-BA biorąc pod uwagę wyniki chorych w wieku ≥ 2 lat wskazała na niewymierną dodatkową korzyść z leczenia wosorytydem dzieci w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat z achondroplazją w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą BSC.</p>
PBAC 2022	Leczenie pacjentów z achondroplazją, u których nasady kości długich nie są zamknięte	<p><u>Rekomendacja pozytywna**</u></p> <p>PBAC zalecił umieszczenie wosorytydu na wykazie leków refundowanych w leczeniu chorych z achondroplazją, u których nasady kości długich nie są zamknięte. PBAC był przekonany, że w przypadku niektórych chorych wosorytyd zapewnia znaczną poprawę skuteczności w porównaniu z BSC. PBAC potwierdził, że w ramach publicznej opieki zdrowotnej nie są dostępne terapie przeznaczone specjalnie dla tego schorzenia i uznał, że dostęp do wosorytydu zapewnia wysoką dodatkową wartość terapeutyczną.</p> <p>PBAC przypomniał o wkładzie osób indywidualnych i pracowników służby zdrowia, podkreślając wpływ zwiększenia wzrostu na dostęp do środowiska, poprawę funkcjonalności i zwiększenie tolerancji na wysiłek fizyczny, a także możliwości zmniejszenia bólu i powikłań medycznych. PBAC potwierdził swoją opinię, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne metody leczenia achondroplazji.</p> <p>PBAC przypomniał, że w lipcu 2022 r. uznał, że na podstawie lepszych wyników dotyczących wzrostu, twierdzenie o wyższej skuteczności porównawczej było uzasadnione u dzieci w wieku od 5 do < 18 lat i niepewne, ale prawdopodobnie uzasadnione u dzieci w wieku poniżej 5 lat. PBAC przypomniał również, że dodatkowe dane z badania 111-206 dla dzieci w wieku od 0 do < 5 lat wskazujące na potencjalny pozytywny wpływ wosorytydu poza wzrostem</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		liniowym zostały przedstawione w ponownym przedłożeniu z września 2022 r. i raporcie z badania klinicznego 111-206. W szczególności PBAC uznał, że w okolicznościach, w których wydał zalecenie dotyczące vosorytydu: <ul style="list-style-type: none"> oczekuje się, że leczenie zapewni znaczną i klinicznie istotną poprawę skuteczności w porównaniu z placebo, na podstawie AGV i Z-score wzrostu obserwowanych w badaniu 111-301; oczekuje się, że leczenie zaspokoi wysoką i pilną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w proponowanej populacji; w interesie publicznym byłoby, aby kolejny wniosek cenowy był rozpatrywany w ramach ścieżki cenowej A na podstawie wcześniejszych ustaleń. PBAC zauważył, że to zgłoszenie nie kwalifikuje się do niezależnego przeglądu, ponieważ otrzymało pozytywną rekomendację.
NCPE 2023	Leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku ≥ 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte	<u>Rekomendacja negatywna</u> Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących wyników klinicznych, bardzo wysoki koszt oraz znaczący wpływ na budżet, a także brak wykazania efektywności kosztowej, NCPE zaleca brak refundacji vosorytydu. Jednocześnie zaznaczono, że zalecenie to należy rozważyć, mając również na uwadze kryteria określone w ustawie <i>Pricing and Supply of Medical Goods</i> z 2013 r. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WOS została opracowana m.in. w oparciu o badania III i II fazy – 111-301, 111-302 oraz 111-202, 111-206 i 111-209. Dodatkowo uwzględniono również dane z naturalnego przebiegu choroby, w celu porównania różnic we wzroście chorych leczonych WOS i chorych nieleczonych. Na podstawie badań wykazano, że WOS skutecznie poprawia wzrost chorych oraz że efekt terapeutyczny utrzymuje się przy długotrwałym stosowaniu. Nie udowodniono jednak, aby WOS zmniejszał liczbę powikłań związanych z achondroplazją oraz wpływał na wydłużenie życia chorych. Negatywna rekomendacja została wydana głównie ze względu na brak efektywności kosztowej WOS.

*Rekomendacja HAS została wydana w 2021 roku, na podstawie danych ówczesnie dostępnych

**Załącznik do dokumentu z września 2022 r. Na posiedzeniu PBAC w lipcu 2022 r. nie zalecono stosowania vosorytydu. W tym czasie PBAC uznał, że nierozstrzygnięte kwestie można rozstrzygnąć po ponownym przedłożeniu wniosku

Tabela 2. Rekomendacje refundacyjne dla Voxzogo (wosorytydu) zidentyfikowane przez analityków AOTMiT

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TLV 2023	Leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku ≥ 2 lat, u których proces wzrostu kości nie jest zakończony	<u>Ocena negatywna w zakresie kwalifikacji do programu ochrony przed wysokimi kosztami leczenia</u> TLV zaleca nieuwzględnianie vosorytydu w programie ochrony przed wysokimi kosztami leczenia (<i>high-cost protection</i>) achondroplazji u pacjentów w wieku ≥ 2 lat, u których trwa proces wzrastania szkieletu. Szwedzka agencja zidentyfikowała pewne parametry w dokumentacji producenta leku obarczone wysokim poziomem niepewności. Analizy TLV wskazują ponadto, że koszt w przeliczeniu na zyskany rok życia skorygowany o jakość przekracza próg zwykle uważany przez TLV za rozsądny, niezależnie od ciężkości choroby. W opinii TLV niepewność analiz trzeba uznać za znacząco wysoką głównie z powodu braku rozstrzygających dowodów ustanawiających wyraźny związek między wzrostem a jakością życia związaną ze zdrowiem oraz powikłaniami. Biorąc pod uwagę powyższe okoliczności, TLV ustaliło, że Voxzogo nie powinien kwalifikować się do włączenia do programu ochrony przed wysokimi kosztami leczenia. Decyzja TLV w sprawie Voxzogo została oparta na wynikach raportu FINOSE przygotowanym w ramach wspólnej oceny ekonomicznej 3 współpracujących agencji z krajów nordyckich (tj. Fińskiej Agencji Leków - Fimea, Norweskiej Agencji Leków – NoMA oraz Szwedzkiej Agencji Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych – TLV)
AIFA 2023	Leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku od 2 do 14 lat u których na początku terapii nie doszło do zamknięcia nasad kości długich. Rozpoznanie achondroplazji należy potwierdzić badaniami genetycznymi	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Wosorytyd został objęty klasą H w celu uzyskania refundacji, co oznacza możliwość pełnej refundacji leku wyłącznie jeśli będzie wydawany tylko w szpitalu i pod specjalistycznym nadzorem. Według włoskiej Agencji zwrotu kosztów leczenia vosorytydem muszą być dokonywane zgodnie z „kryteriami kwalifikowalności i stosowności zaleceń (<i>prescriptive appropriateness</i>)” zgłoszonymi w dokumentacji klinicznej”.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Voxzogo jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w [] z nich poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, []

[]. We Włoszech finansowanie Voxzogo jest ograniczone do pacjentów w wieku 2-14 lat. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Wskazania w jakich lek jest refundowany	Warunki refundacji leku	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Belgia	[]	[]	[]	[]
Bułgaria	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Chorwacja	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	[]	[]	[]	[]
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Grecja	[]	[]	[]	[]
Hiszpania	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	[]	[]	[]	[]
Niemcy	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	[]	[]	[]	[]
Rumunia	tak	zgodnie z ChPL	indywidualna refundacja	nie
Słowacja	[]	[]	[]	[]
Słowenia	tak	zgodnie z ChPL	poziom refundacji: 100%	nie
Szwajcaria	[]	[]	[]	[]
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	tak	zgodnie z ChPL, u pacjentów w wieku 2-14 lat	lek refundowany u pacjentów w wieku 2-14 lat, poziom refundacji: 100%	nie

Źródło: Wniosek refundacyjny Voxzogo

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.10.2024 r., znak PLR.4500.3686.2024.12.DGO, PLR.4500.3687.2024.10.DGO, PLR.4500.3688.2024.10.DGO (data wpływu do AOTMiT 16.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,4 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,5 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462890,
- Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,56 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,7 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462906,
- Voxzogo, Vosoritidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1,2 mg, 10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. 0,6 ml rozp. + 10 igieł + 10 strzyk., GTIN: 05391524462913.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.10.2024 r., znak WS.423.4.2024.EW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.11.2024 r. pismami znak PLR.4500.3686.2024.15.MJA, PLR.4500.3687.2024.13.MJA, PLR.4500.3688.2024.14.MJA z dnia 6.11.2024 r.

Produkt Voxzogo dostępny był w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), natomiast od sierpnia 2023 r. znajduje się na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed dniem obowiązywania wykazu, mają prawo do kontynuacji leczenia pod warunkiem udowodnienia skuteczności dotychczasowego leczenia.

Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: Q77.4 Achondroplazja

Achondroplazja jest to rzadka, postępująca i trwająca całe życie choroba o podłożu genetycznym, charakteryzująca się upośledzonym kostnieniem śródchrzęstnym oraz objawiająca się nieproporcjonalnie ograniczonym i skrajnie niskim wzrostem.

Achondroplazja prowadzi do wielu powikłań w zakresie funkcjonowania chorych na różnych etapach życia. Typowe powikłania są bezpośrednio związane z nieprawidłowym rozmiarem i kształtem kości lub są ich wtórnymi objawami nieprawidłowego rozmiaru i kształtu kości. Ponadto, zaburzenia wzrostu między kością endochondralną a leżącymi pod nią narządami prowadzą do szeregu problemów ortopedycznych, neurologicznych, oddechowych, laryngologicznych i stomatologicznych, które mają wpływ na chorych przez całe ich życie. Śmiertelność w populacji chorych na achondroplazję jest wyższa w porównaniu z dziećmi o średnim wzroście i wynosi około 4,0-7,8% w pierwszych 2 latach życia. Amerykańskie badania wskazują na krótszą o 10-15 lat ogólną średnią długość życia w porównaniu z populacją ogólną.

Dane uzyskane z bazy SWIAD wskazują, że w 2023 roku skumulowana liczba pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4, rozpoznanie główne lub współistniejące) w grupie wiekowej 0-18 r.ż. wyniosła 280.

Z danych uzyskanych z bazy SWIAD wynika, iż w 2023 roku leczeniem wosorytydem w ramach RDTL objętych było 17 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż obecnie nie jest finansowana żadna terapia lekowa, ukierunkowana na przyczynę choroby, a jedynym finansowanym ze środków publicznych postępowaniem jest procedura wydłużania kości (stosowana w indywidualnych przypadkach, wiążąca się z wieloma ograniczeniami tj. ból, powikłania) jako komparator uznano BSC – brak leczenia pro wzrostowego dedykowanego achondroplazji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowych informacji o efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji dostarczają 2 badania z randomizacją (111-301 i 111-206) oraz otwarte fazy przedłużone tych badań (111-302 i 111-208).

Zdaniem analityków Agencji, włączone do przeglądu Wnioskodawcy badania dotyczące efektywności praktycznej (Cormier Daire 2023, Kunkel 2023, Allegri 2024) nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu. Natomiast badanie wtórne (przeгляд systematyczny Murton 2023) zostało ocenione wg skali wg skali AMSTAR 2 jako badanie niskiej wiarygodności, w związku z czym analitycy Agencji odstąpili od jego analizy.

W ramach włączonych RCTs (111-206 i 111-301) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo WOS względem PLC w populacji pediatrycznej pacjentów z potwierdzoną genetycznie achondroplazją: badanie 111-301 od 5 r.ż. do <18 r.ż., badanie 111-206 pacjentów od 3 do 59 mies. życia.

Oba RCTs stanowią wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo próby kliniczne, odpowiednio fazy 3 i 2, z okresem obserwacji i leczenia pacjentów wynoszącym 52 tygodnie. Ocena wiarygodności RCT wg narzędzia RoB-2 wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki dostępnych prób klinicznych interpretuje się przy uwzględnieniu niezaspokojonej potrzeby pacjentów z achondroplazją – brak dostępnych opcji leczenia (poza inwazyjną, bolesną metodą wydłużania kości kończyn). Achondroplazja prowadzi do wielu powikłań w zakresie funkcjonowania chorych na różnych etapach życia. Typowe powikłania są bezpośrednio związane z nieprawidłowym rozmiarem i kształtem kości lub są ich wtórnymi objawami nieprawidłowego rozmiaru i kształtu kości. Ponadto, zaburzenia wzrostu między kością endochondralną a leżącymi pod nią narządami prowadzą do szeregu problemów ortopedycznych, neurologicznych, oddechowych, laryngologicznych i stomatologicznych, które mają wpływ na chorych przez całe ich życie. Ucisk szyjno-czaszkowy i obturacyjny bezdech senny są stanami zagrażającymi życiu oraz głównymi czynnikami przyczyniającymi się do wyższego odsetka nagłych zgonów wśród niemowląt.

Wyniki RCTs wskazują na korzyści wynikające ze stosowania WOS względem PLC w 52 tyg. okresie obserwacji w zakresie parametrów wzrostu tj:

- zmiana AGV względem wartości początkowych [cm/rok]:
 - badanie 111-301: LSMD=1,57 (95% CI: 1,22; 1,93); p<0,0001;
 - badanie 111-206: LSMD=0,78 (95% CI: 0,02; 1,54) – brak możliwości wnioskowania o IS różnic;
- zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych:
 - badanie 111-301: LSMD=0,28 (95% CI: 0,17; 0,39); p<0,0001;
 - badanie 111-206: LSMD=0,25 (95% CI: 0,02; 0,53) – brak możliwości wnioskowania o IS różnic.

Wykazana znamienna statystycznie poprawa w zakresie AGV na korzyść wosorytydu względem placebo w badaniu 111-301 (pacjenci od 5 do < 18 r.ż.) była spójna we wszystkich wstępnie zdefiniowanych, analizowanych podgrupach. W odniesieniu do wyników AGV w grupie młodszych pacjentów (badanie 111-206) należy podkreślić, że największą korzyść w grupie WOS względem PLC osiągnięto w Kohorcie 1, obejmującej dzieci w wieku ≥ 24 do <60 mies. życia.

W żadnym RCT nie wykazano istotnych korzyści w grupie WOS względem PLC w zmianie wartości proporcji górnego segmentu ciała do dolnego względem wartości początkowych. Należy jednak zauważyć, że okres obserwacji (52 tyg.) mógł być niewystarczający do wykazania różnic w zakresie tego parametru.

Wnioskowanie nt. długoterminowej skuteczności oraz utrzymywania się korzystnego efektu wosorytydu w czasie jest obciążone niepewnością –

Biorąc pod uwagę przebieg choroby, jaką jest achondroplazja, poza bezpośrednią korzyścią jaką niesie ze sobą zwiększenie wzrostu (mniejsza dyskryminacja, lepsza samoocena chorych), bardzo ważnym elementem jest poprawa w zakresie innych parametrów tj. jakość życia, czy złagodzenie powikłań dotyczących pacjentów z achondroplazją. Dane z fazy przedłużonej badania 111-302 dla 3-letniego okresu obserwacji mogą sugerować korzyści w zakresie poprawy jakości życia (zmiana wyniku wg kwestionariuszu QoLISSY względem wartości początkowych) w subpopulacji pacjentów uzyskujących poprawę w zakresie parametru wzrostu Z-score względem chorych ogółem. Dostępne wyniki badań dotyczące wpływu leczenia WOS na jakość życia pacjentów z achondroplazją nie pozwalają jednak na jednoznaczne wnioskowanie o wpływie terapii na jakość życia - wskazuje się na potrzebę dalszych badań dla potwierdzenia efektów długoterminowych leczenia. Ponadto,

aktualnie brak jest dostępnych danych klinicznych umożliwiających wnioskowanie nt. wpływu wosorytydu na złagodzenie powikłań związanych z achondroplazją.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (TEAE) raportowano u wszystkich lub niemal wszystkich pacjentów w obu RCTs (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). Podobnie w fazie przedłużonej badania (111-208) TEAE wystąpiły niemal u wszystkich badanych. W analizowanych badaniach w grupie WOS względem PLC istotnie częściej raportowano reakcje miejscowe związane z podaniem leku (tj. reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia), jednak zdarzeń miała nasilenie łagodne i najczęściej przemijające.

Zarówno w badaniu 111-301 jak i 111-206 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą WOS i PLC w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu 111-301 SAE raportowano łącznie u 7 chorych (3 w grupie WOS i 4 w grupie PLC). Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (badania 111-301 i 111-302; data odcięcia danych: 25.03.2023 r.) wystąpienie SAE raportowano u 22 (18,5%) chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły jedynie u 2 chorych, natomiast SAE prowadzące do przerwania leczenia – u 1 chorego. W badaniu 111-206 SAE raportowano łącznie u 9 chorych (3 w grupie chorych randomizowanych do WOS i 6 w grupie PLC) – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

W obu RCTs (111-301, 111-206) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI), tj. złamania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Uzyskane wyniki CUA wskazują na [redacted] z wykorzystaniem wosorytydu. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, stosowanie wosorytydu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania WOS vs BSC z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) wyniósł 1 069 650,40 zł/QALY. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Progowa cena zbytu netto dla założonego proggu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (tj. 217 641 PLN/QALY), z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej wyniosła [redacted], natomiast w perspektywie społecznej wyniosła [redacted]. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, wynoszącej [redacted].

Analiza ekonomiczna posiada ograniczenia metodyczne, wynikające głównie z ograniczeń dostępnych danych. Kluczowym źródłem niepewności w modelu jest powiązanie [redacted]. Podejście to było również kwestionowane w zagranicznych procesach refundacyjnych.

Niezaspokojona potrzeba zdrowotna oraz specyfika jednostki chorobowej (przebieg kliniczny i rzadkość schorzenia) wpływa na interpretację wyników analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet przyjęto założenia spójne z analizą ekonomiczną. Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie wspomagające, co w opinii analityków Agencji jest zasadne oraz spójne z pozostałymi analizami przekazanymi przez wnioskodawcę.

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej oraz nowego programu lekowego.

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy. Prognozowana liczba pacjentów, u których wg oszacowań wnioskodawcy będzie stosowana wnioskowana technologia w scenariuszu nowym wynosi [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją leku Voxzogo w populacji wnioskowanej z perspektywy płatnika publicznego będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] PLN w I roku analizy oraz [redacted] PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wariant prawdopodobny).

W ogólnej ocenie przedstawiona analiza wpływu na budżet nie zawiera błędów w zakresie przeprowadzonych kalkulacji. Analiza wpływu na budżet opiera się na założeniach przyjętych w ramach analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w niniejszej analizie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analizy Agencji przeanalizowali Uwagi Eksperta [REDAKTOWANE] w zakresie zapisów programu lekowego. Zidentyfikowano rozbieżności w szczególności w zakresie:

- a) prawidłowości wymagania oceny skuteczności terapii zgodnie z określonym harmonogramem: po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;
- b) odpowiedniej metody (lub metod) oceny wieku kostnego – biorąc pod uwagę załączone do pisma propozycje zmian w programie przesłane przez konsultanta krajowego oraz uwagi Wnioskodawcy;
- c) zasadności zdefiniowania terminu „niezamkniętych nasad kości długich” - biorąc pod uwagę załączone do pisma propozycje zmian w programie przesłane przez konsultanta krajowego oraz uwagi Wnioskodawcy.

Analizy AOTMiT przeprowadzili analizę zapisów charakterystyki produktu leczniczego Voxzogo, wytycznych klinicznych i protokołów badań rejestracyjnych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (HAS 2021, G-BA 2024, G-BA 2024a, PBAC 2022, AIFA 2023), w tym 2 pozytywne oceny z niewymierną dodatkową korzyścią (G-BA 2024, G-BA 2024a) oraz 2 rekomendacje negatywne (NCPE 2023, TLV 2023), w tym 1 negatywną ocenę w zakresie kwalifikacji wosorytydu do programu ochrony przed wysokimi kosztami leczenia (TLV 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki stosunek korzyści klinicznych (skuteczność) względem bezpieczeństwa produktu leczniczego, umiarkowaną korzyść kliniczną (CAV III) w ścieżce terapeutycznej populacji pacjentów z achondroplazją w porównaniu z dotychczasowym postępowaniem medycznym (HAS 2021), brak dostępnych alternatywnych form terapii achondroplazji, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu achondroplazji, w przypadku której jedynym dotychczas postępowaniem terapeutycznym było leczenie objawowe (HAS 2021, PBAC 2022), znaczną poprawę skuteczności w porównaniu z BSC w przypadku niektórych pacjentów z achondroplazją, wysoką dodatkową wartość terapeutyczną związaną z dostępem do wosorytydu (PBAC 2022), istotne korzyści kliniczne w zakresie zwiększenia szybkości wzrostu u dzieci z achondroplazją w wieku co najmniej 2 lat nie wpływające na śmiertelność i ogólną jakość życia (G-BA 2024) oraz niewymierne dodatkowe korzyści ze stosowania wosorytydu względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) u pacjentów z achondroplazją w wieku od ≥ 4 miesięcy do < 2 lat oraz w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte (G-BA 2024, G-BA 2024a).

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na ograniczoną ilość danych klinicznych, bardzo wysoki koszt, znaczący wpływ na budżet, brak wykazania efektywności kosztowej wosorytydu (NCPE 2023), wysoki poziom niepewności niektórych parametrów w dokumentacji producenta leku, przekroczenie progu uważanego zwykle za rozsądny niezależnie od ciężkości choroby przez koszt w przeliczeniu na zyskany rok życia skorygowany o jakość oraz znacząco wysoką niepewność analiz głównie z powodu braku rozstrzygających dowodów ustanawiających wyraźny związek między wzrostem a jakością życia związaną ze zdrowiem oraz powikłaniami (TLV 2023).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf	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.
111-205 (Hoover-Fong 2024)_ab konf	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.
111-205 (Hoover-Fong 2024)_poster	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.
111-208 (Savarirayan 2024)_ab konf	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.
111-208 (Savarirayan 2024)_poster	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
111-208 (Savarirayan 2024_b)_ab konf	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.
111-302 (Savarirayan 2024)_poster	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
111-302 (Savarirayan 2024_a)_ab konf	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.
111-302 (Savarirayan 2024_a)_poster	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
111-302 (Savarirayan 2024)_ab konf	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.
Allegri 2024_ab konf	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 - DINOGLI, University of Genova, Genoa, Italy, Scientific Direction, Epidemiology and Biostatistics Unit, IRCCS Giannina Gaslini, Genoa, Italy
Christensen 2007	Christensen T., Djurhuus C., Clayton P., Christiansen J., An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Sep;67(3):407-12
Cormier-Daire 2023_poster	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]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Kunkel 2023_ab konf	Kunkel P., Al Halak M., Bechthold-Dalla Pozza S., i in. Multidisciplinary approach in achondroplasia – real world experience after drug approval of vosoritide. Horm Res Paediatr 2023;96(suppl 4): P1-414

Maghnie 2023	Maghnie M., Semler O., Guillen-Navarro E. i in., <i>Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study</i> . Orphanet J Rare Dis 18, 56 (2023)
Murton 2023	Murton M.C., Drane E.L.A., Goff-Leggett D.M., i in. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. Adv Ther (2023) 40:3639–3680
Pérez 2023	Martín Pérez, S.E.; MartínPérez, I.M. ; Vega González, J.M.; Molina Suárez, R.; León Hernández, C.; Rodríguez Hernández, F.; Herrera Perez, M. Precision and Accuracy of Radiological Bone Age Assessment in Children among Different Ethnic Groups: A Systematic Review. Diagnostics 2023, 13, 3124;
Savarirayan 2019	Savarirayan R., Irving M., Bacino C.A., i in. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. N Engl J Med 2019;381:25-35
Savarirayan 2020	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. Lancet 2020; 396: 684–92
Savarirayan 2021	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. Genetics in Medicine (2021) 23:2443–2447
Savarirayan 2024	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. Lancet Child Adolesc Health. 2024 Jan;8(1):40-50
Savarirayan 2024_brief report	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, Genetics in Medicine 2024, 101274

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AIFA 2023	Regime di rimborsabilita' e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Voxzogo». (Determina n. 453/2023). (23A03885) (GU n.160 del 11-7-2023), https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_453-2023_Voxzogo.pdf , https://www.navlindaily.com/article/17868/aifa-reimburses-voxzogo-for-achondroplasia-in-children [06.11.2024 r.]
Binder 2023	Binder G, Woelfle J. Kleinwuchs; Update for r S1 guideline no. 174-004, źródło internetowe: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf (rewizja: 10.01.2024), [31.10.2024 r.]
Cormier-Daire 2022	Cormier-Daire V, AISayed M, Alves I, Bengoa J, Ben-Omran T, Boero S, Fredwall S, Garel C, Guillen-Navarro E, Irving M, Lampe C, Maghnie M, Mortier G, Sousa SB, Mohnike K. Optimising the diagnosis and referral of achondroplasia in Europe: European Achondroplasia Forum best practice recommendations. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 27;17(1):293. doi: 10.1186/s13023-022-02442-2. PMID: 35897040; PMCID: PMC9327303, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35897040/ [31.10.2024 r.]
Crésio 2023	Crésio Alves; Salmo Raskin; Abelardo Pinto Jr; Adriana R Brito; Alda E. I. Azevedo; Cristiane Kockj; Doris R. Ruiz; Eiffel Dobashi; Erlane Ribeiro; Esther A. L. Ferreira; Fabíola I. Suano; Guilherme O. Campos; Gustavo A. Moreira; Jorge Y. Afiune; Julienne A. R. de Carvalho; Klebia M. P. C. Branco; Lícia Moreira; Lilian Sadeck; Lisa Suzuki; Liubiana A. de Araújo; Luiz A. N. de Oliveira; Magda L. Nunes; Maria B. P. Toralles; Mariana D. Romanowski; Marilza L. Nascimento; Patrícia Salmona; Raquel Boy; Renata A. Arruti; Renata di Francesco; Renata V. B. A. Lima; Ricardo R. Barros; Roberto S. Almeida; Sérgio Kobayashi; Sílvia M. de M. Barbosa; Simone B. de O. Iglesias; Vitor T. Paula; Luciana R Silva; Clóvis F. Constantino; Dirceu Solé. ISBN: 978-85-88520-43-1, https://www.andoportugal.org/uploads/diretrizes_achondroplasia_-_etiologia__apresclinica_e_tratamento.pdf , [30.10.2024 r.]
G-BA 2024	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio. €-Umsatzgrenze: Achondroplasia, ≥ 2 Jahre), https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10254/2024-02-15_AM-RL-XII_Vosoritid_D-979_TrG.pdf , [06.11.2024 r.]
G-BA 2024a	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Vosoritide (new therapeutic indication: achondroplasia, ≥ 4 months to < 2 years), of 16 May 2024, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-10493/2024-05-16_Vosoritide_D-1008_TrG_EN.pdf , [06.11.2024 r.]

- HAS 2021** Haute Autorite de Sante, Transparency Committee Summary 15 December 2021, VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg and 1,2 mg solution for injection, First assessment, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/voxzogo_151221_summary_ct19521.pdf, [06.11.2024 r.]
- Llerena 2022** Llerena J Jr, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, Del Pino M, Bertola D, Lourenço CM, Cavalcanti DP, Félix TM, Rosa-Bellas A, Rossi NT, Cortes F, Abreu F, Cavalcanti N, Ruz MCH, Baratela W. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatr.* 2022 Aug 19;22(1):492. doi: 10.1186/s12887-022-03505-w. PMID: 35986266; PMCID: PMC9389660, źródło internetowe: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986266/>, [06.11.2024 r.]
- Maghnie 2023** Maghnie M, Bruzzi P, Casilli G, Lidonnici D and Scarano G (2023) The management of achondroplasia in Italy: results from a Delphi panel based on real-world experience. *Front. Pediatr.* 11:1209994. doi: 10.3389/fped.2023.1209994, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37404559/> [31.10.2024 r.]
- NCPE 2023** Vosoritide for the treatment of achondroplasia in patients aged two years and older whose epiphyses are not closed, NCPE Technical Summary Vosoritide (Voxzogo®) HTA ID: 22028, <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/09/Technical-Summary-Vosoritide-HTA-22028.pdf>, [06.11.2024 r.]
- NICE 2024 (tbc)** Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years [ID3807]<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700>, [28.10.2024 r.]
- PBAC 2022** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting with September 2022 and November 2022 Addendums, VOSORITIDE, 2022, <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/vosoritide-psd-07-2022-09-2022-11-2022.pdf>, [06.11.2024 r.]
- Savarirayan 2022** Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, Betts J, Bober MB, Boero S, Briddell J, Campbell J, Campeau PM, Carl-Innig P, Cheung MS, Cobourne M, Cormier-Daire V, Deladure-Molla M, Del Pino M, Elphick H, Fano V, Fauroux B, Gibbins J, Groves ML, Hagenäs L, Hannon T, Hoover-Fong J, Kaisermann M, Leiva-Gea A, Llerena J, Mackenzie W, Martin K, Mazzoleni F, McDonnell S, Meazzini MC, Milerad J, Mohnike K, Mortier GR, Offiah A, Ozono K, Phillips JA 3rd, Powell S, Prasad Y, Raggio C, Rosselli P, Rossiter J, Selicorni A, Sessa M, Theroux M, Thomas M, Trespedi L, Tunkel D, Wallis C, Wright M, Yasui N, Fredwall SO. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Mar;18(3):173-189. doi: 10.1038/s41574-021-00595-x. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34837063, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837063/>, [05.11.2024 r.]
- Semler 2024** Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, Bober MB, Carroll R, Sousa SB, Deyle D, Faden M, Hartmann G, Huser AJ, Legare JM, Mohnike K, Rohrer TR, Rutsch F, Smith P, Travessa AM, Verardo A, White KK, Wilcox WR, Hoover-Fong J. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. *Adv Ther.* 2024 Jan;41(1):198-214. doi: 10.1007/s12325-023-02705-9. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37882884; PMCID: PMC10796712., źródło internetowe: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37882884/>, [05.11.2024 r.]
- TLV 2023** FINOSE joint assessment report Voxzogo (vosoritide), 2023-09-22, https://www.tlv.se/download/18.26761b318a8d34131f9694a/1695807161337/bed230921_voxzogo_1345-2023_eng_finose.pdf, <https://www.navlindaily.com/article/18845/voxzogo-for-achondroplasia-exceeds-cost-threshold-in-sweden> [06.11.2024 r.]
- Tofts 2023** Tofts, L.J., Armstrong, J.A., Broley, S., Carroll, T., Ireland, P.J., Koo, M., Langdon, K., McGregor, L., McKenzie, F., Mehta, D., Savarirayan, R., Tate, T., Wesley, A., Zankl, A., Jenner, M., Eyles, M. and Pacey, V. (2023), Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. *J Paediatr Child Health*, 59: 229-241. <https://doi.org/10.1111/jpc.16290>, źródło internetowe: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.16290>, [05.11.2024 r.]
- Tofts 2024** Tofts, L.; Ireland, P.; Tate, T.; Raj, S.; Carroll, T.; Munns, C.F.; Knipe, S.; Langdon, K.; McGregor, L.; McKenzie, F.; et al. Consensus Guidelines for the Use of Vosoritide in Children with Achondroplasia in Australia. *Children* 2024, 11, 789. <https://doi.org/10.3390/children11070789>, <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/7/789>, [05.11.2024 r.]

Pozostałe publikacje

- ADRReports 2024** European database of suspected adverse drug reaction reports, Voxzogo®, <http://www.adrreports.eu/> (data dostępu 29.10.2024 r.)
- Borkowska 2010** Borkowska P., Kowalski J., Diagnostyka molekularna achondroplazji, *Farm Przegł Nauk* 2010, 2: 37-39
- ChPL Voxzogo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Voxzogo [06.11.2024 r.]

Coi 2019	Coi A., Santoro M., Garne E. i in., Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe, <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> , 179(6), 2019
EMA EPAR 2021	EMA CHMP assessment report VOXZOGO EMA/397108/2021
EMA EPAR 2023	EMA Assessment report VOXZOGO EMA/CHMP/487942/2023
FDA 2023	FDA, Highlights of prescribing information, VOXZOGO (wosoritide), 2023
Foreman 2020	Foreman P., van Kessel F., van Hoorn R. i in., Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis, <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> , 182A, 2020
Hoover-Fong 2021b	Hoover-Fong, J., Cheung, M. S., Fano, V. in., Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. <i>Bone (New York, N.Y.)</i> 2021, 146
Ireland 2010	Ireland, P. J., Johnson, S., Donaghey, S., i in., Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia. <i>Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics</i> 2010, 31 (1), 41-47
Ireland 2012	Ireland, P. J., Donaghey, S., McGill J., i in., Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study: Development in Children with Achondroplasia. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2012, 54 (6), 532-537
Ireland 2014	Ireland PJ, V. Pacey, A. Zankl, P. i in., Optimal management of complications associated with achondroplasia, <i>Appl. Clin. Genet.</i> 7, 2014, 117–125
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022
Okenfuss 2020	Okenfuss, E., Moghaddam, B., i Avins, A. L., Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. <i>American Journal of Medical Genetics. Part A</i> , 2020, 182 (11), 2540–2551
Pauli 2019	Pauli, R. M. Achondroplasia: A comprehensive clinical review. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2019, 14 (1), 1-49
Stender 2022	Stender M., Pimenta J.M., Cheung M., i in., Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. <i>Bone</i> 2022; 162: 116472
Sullivan 2011	Sullivan P., Slejko J., Sculpher M., Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making.</i> 2011 Nov-Dec;31(6):800-4
URPLWMiPB 2023	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.
WHO 2024	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 29.10.2024 r.)

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 5. Uzupełnienie analiz HTA dla leku Voxzogo stosowanego w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, Warszawa 2024 r.