



Rekomendacja nr 128/2024

z dnia 19 listopada 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Voxzogo (wosorytyd)

w ramach programu lekowego

„Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Voxzogo (wosorytyd) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)” na zaproponowanych warunkach.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności objęcia refundacją zmodyfikowanego peptydu natriuretycznego typu C – wosorytydu [VOS] – jako celowanej terapii achondroplazji u pacjentów w wieku 4 miesięcy lub starszych, których nasady kości długich nie są zamknięte. Technologia została ujęta w Wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r., jednak w starszej populacji (od 2 roku życia), ze względu na ówczesny status rejestracyjny. Produkt był finansowany do początku sierpnia 2023 r. w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL], aktualnie Voxzogo nie jest finansowany w tej procedurze, niemniej pacjenci, którzy uzyskali zgodę mogą kontynuować terapię. Pacjenci z grupy docelowej aktualnie są leczeni objawowo w związku z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia przyczynowego). Odnotowano, że u 10 pacjentów sprawozdano leczenie hormonem wzrostu w programach lekowych. Biorąc pod uwagę powyższe Prezes Agencji ocenia, że populacja docelowa obecnie ma niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednich porównaniach z placebo [PLC] z dwóch badań RCT 111-206 (pacjenci od 3 m.ż. do 5 r.ż.; populacja wczesno-pediatryczna) oraz 111-301 (pacjenci od 5 do 18 r.ż.; populacja pediatryczna), wraz z danymi dla faz przedłużonych – odpowiednio 111-208 i 111-302. Wyniki badań wskazują, że stosowanie wosorytydu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie zmiany rocznej szybkości wzrostu (AGV) względem wartości początkowej ocenianej po 52 tyg., w populacji FAS (ang. full analysis set – populacja z pełnego zestawu analiz) zarówno w przypadku dzieci \geq 5 r.ż. (badanie 111-301), jak również u dzieci młodszych (badanie 111-206). Przy czym w przypadku badania 111-206 istotność statystyczna była zależna od kohorty wiekowej (na podstawie przedziałów

ufności). Dla punktu końcowego zmiana wartości wskaźnika Z-score wzrostu do wieku względem wartości początkowych raportowano istotne statystycznie wyniki na korzyść VOS vs PLC w badaniu 111-301, natomiast w badaniu 111-206 różnice nie były istotne statystycznie (na podstawie przedziałów ufności). Wyniki w zakresie zmiany proporcji segmentów ciała wskazują na brak różnic istotnych statystycznie między VOS i PLC w obu badaniach. Wnioskowanie dotyczące uzyskiwanego efektu zdrowotnego, pomimo danych z długich okresów obserwacji (kilkuletnie) jest niepewne ze względu na ograniczoną dostępność danych oraz specyfikę ocenianych punktów końcowych. Brak jest możliwości wnioskowania o wpływie interwencji na jakość życia pacjentów. W zakresie bezpieczeństwa w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, czyli złamań nie odnotowano istotnych różnic między VOS a PLC. W grupie interwencji istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane w miejscu podania, z kolei w grupie kontrolnej istotnie częściej raportowano wymioty.

Oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą ok. 320 mln zł w ciągu pierwszych II lat refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z ograniczeniami wiarygodności danych klinicznych dla efektów klinicznych oraz niepewnością w zakresie tempa penetracji rynku. W 2023 r. finansowanie RDTL u 17 pacjentów z rozpoznaniem Q77.4 w wieku 2-15 lat wiązało się z obciążeniem płatnika rzędu 13,4 mln zł.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na umiarkowaną bądź niewymierną korzyść kliniczną ze stosowania VOS. Ponadto rekomendacje wskazują na wysokie koszty leczenia oraz brak efektywności kosztowej.

Podsumowując, lek może stanowić wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę przede wszystkim brak innych możliwości leczenia przyczynowego dostępnego dla pacjentów z achondroplazją. Niemniej, ze względu na ograniczenia dostępnych danych i wysoką niepewność wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, w tym w szczególności szacowany, znaczący dodatkowy wpływ na budżet, a także nieopłacalność kosztową leku, przy jednoczesnym braku przedłożenia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, refundację przedmiotowej technologii uznaje się za niezasadną na zaproponowanych warunkach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- 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, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- 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, cena zbytu netto: ██████████ zł;

w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Achondroplazja ICD-10: Q77.4 jest rzadką, postępującą chorobą o podłożu genetycznym, charakteryzującą się upośledzonym kostnieniem śródchrzęstnym. Objawia się nieproporcjonalnie ograniczonym i skrajnie niskim wzrostem. Ponadto cechy kliniczne obejmują 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.

Śmiertelność wynosi 4-8% w pierwszych 2 latach życia. U dorosłych chorych najczęściej występuje przewlekły ból (64%), który u 70% nie ustępuje nawet po laminiektomii lędźwiowej.

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że w latach 2020-2023 liczebność pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie achondroplazji stopniowo wzrastała, od 245 do 399 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że świadczenia z zakresu RDTL sprawozdano od 9 listopada 2022 r., łącznie u 17 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się standardowe postępowanie medyczne, rozumiane jako łagodzenie objawów i chorób współistniejących, procedury chirurgiczne oraz wsparcie fizjoterapeutyczne, logopedyczne i psychologiczne.

Wnioskodawca w przedłożonych analizach również przyjął najlepsze leczenie wspomagające w zakresie systemu opieki zdrowotnej jako komparator.

Wybór technologii alternatywnych uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wosorytyd to zmodyfikowany peptyd natriuretyczny typu C (CNP). U chorych z achondroplazją, wewnątrzchrzęstkowy 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 wewnątrzchrzęstkowego wzrostu kości, ponieważ ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Voxzogo jest wskazany w leczeniu achondroplazji u pacjentów w wieku 4 miesięcy lub starszych, których nasady kości długich nie są zamknięte. Wnioskowane wskazanie zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo VOS w leczeniu chorych na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Przy ocenie skuteczności, w Rekomendacji uwzględniono dane z najwyższego poziomu wiarygodności:

- badanie 111-206, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie, fazy II dla pacjentów w wieku od 3 m.ż. do 5 r.ż. Liczba pacjentów: VOS: 32; PLC: 32;
- badanie 111-301, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III dla pacjentów od 5 do 18 r.ż. Liczba pacjentów: VOS: 60; PLC: 61.

Pozostałe badania zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej oraz analizie wnioskodawcy.

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, zatem badania charakteryzowały się wysoką wiarygodnością.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniach

111-206

Średnia wieku (SD)	VOS	2,03 (1,40) r.ż.	PLC	2,32 (1,60) r.ż.
Odsetek mężczyzn		53%		41%
Z-score wzrostu do wieku ¹ (SD)		-3,79 (0,97)		-4,28 (1,48)
Średni AGV ² (SD)		11,06 (7,57)		9,60 (7,74)
Proporcje segmentów ciała ³		2,60		2,52

111-301

Średnia wieku (SD)	VOS	8,35 (2,43) r.ż.	PLC	9,06 (2,47) r.ż.
Odsetek mężczyzn		52%		54%
Z-score wzrostu do wieku (SD)		-5,13 (1,11)		-5,14 (1,07)
Średni AGV (SD)		4,26 (1,53)		4,06 (1,20)
Proporcje segmentów ciała		1,98		2,01

Projekt programu lekowego zakłada ocenę skuteczności głównie w oparciu o pomiary antropometryczne oraz ocenę wzrostu, masy ciała i obwodu talii we wskaźnikach AGV, BMI, WHR, tempo wzrastania. Badania kliniczne raportowały zmiany w zakresie AGV, wskaźnika Z-score, proporcji

¹ Miara wzrostu, skorygowana o wiek i płeć w odniesieniu do średniego wzrostu w populacji ogólnej. Umożliwia porównanie wyników i opisuje pacjenta w odniesieniu do rozkładu wzrostu populacji referencyjnej. Z-score wzrostu do wieku -1 jest równy 1 punktowi SDS poniżej średniej. Dodatnia zmiana wskaźnika odzwierciedla poprawę. Brak wartości MCID mogącej być punktem odniesienia.

² AGV jest kluczowym wskaźnikiem wzrostu kości, dobrze udokumentowanym, wrażliwym na czynniki wpływające na wzrost. Istotną korzyść kliniczną dla AGV w populacji chorych z achondroplazją oceniono jako średnią różnicę wynoszącą 1,57 cm/rok. Zwraca się uwagę, że w przypadku oceny skuteczności leczenia hormonem wzrostu innych zaburzeń wzrastania niż achondroplazja przyjmuje się 2 cm/rok, na podstawie brzmienia programów lekowych B.19 Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23) oraz B.64 Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9).

³ Proporcja górnego segmentu ciała do dolnego jest wskaźnikiem zmian w proporcjonalności ciała u chorych – w achondroplazji nieproporcjonalny wzrost powoduje, że górna część ciała stanowi większą część całkowitego wzrostu niż dolna część ciała. Ujemna zmiana świadczy o skuteczności stosowanego leczenia. Brak wartości MCID mogącej być punktem odniesienia.

górnego segmentu ciała do dolnego. Przy ocenie skuteczności w rekomendacji wzięto pod uwagę wyniki z najdłuższego okresu obserwacji fazy randomizowanej.

Skuteczność

Populacja wczesno-pediatryczna do 5 r.ż. (111-206)

Wyniki porównania względem placebo wskazują na:

- istotną statystycznie⁴ różnicę w zmianie AGV, która wyniosła 0,78 (95% CI: 0,02; 1,54) cm/r., jednak różnica ta nie przekroczyła progu 1,57 cm/r. uznanego za istotną klinicznie poprawę według wnioskodawcy oraz na podstawie raportu EMA. Ponadto uwagę zwraca fakt, że istotność była zależna od kohorty wiekowej:

4-6 m.ż.	0,79 (95% CI: -1,08; 2,67)	brak istotności (CI zawiera „0”)
6-24 m.ż.	0,63 (-0,60; 1,87)	brak istotności (CI zawiera „0”)
24-60 m.ż.	1,10 (0,13; 2,07)	wynik istotny statystycznie

- brak istotności statystycznej w zakresie zmiany wartości Z-score, różnica 0,25 (-0,02; 0,53) SDS, nie zaobserwowano znaczących różnic w kohortach wiekowych;
- brak istotności statystycznej w zakresie zmiany proporcji segmentów ciała, wykazano różnicę na poziomie -0,07 (-0,17; 0,04), w kohorcie 6-24 m.ż. -0,21 (-0,42; 0,00) – wynik na granicy istotności statystycznej.

Populacja pediatryczna od ukończenia 5. roku życia (111-301)

Wyniki porównania względem placebo wskazują na:

- istotną statystycznie różnicę w zmianie AGV, która wyniosła 1,57 (95% CI: 1,22; 1,93) cm/r., w związku z czym jest uznana za istotną klinicznie poprawę według wnioskodawcy oraz na podstawie raportu EMA;
- istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany wartości Z-score, różnica 0,28 (0,17; 0,39) SDS;
- brak istotności statystycznej w zakresie zmiany proporcji segmentów ciała, wykazano różnicę na poziomie -0,01 (95% CI: -0,05; 0,02).

Dane z dłuższych okresów obserwacji, czyli faz przedłużonych badań RCT nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie dotyczące utrzymywania się bądź utraty efektu klinicznego uzyskanego w fazie randomizowanej. Dodatkowo wiążą się z ograniczeniami wiarygodności, ponieważ stanowią materiały wewnętrzne i/lub doniesienia konferencyjne.

Jakość życia

Dostępne wyniki badań dotyczące wpływu VOS na jakość życia pacjentów z achondroplazją nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie. Odnotowano zarówno wyniki wskazujące na poprawę jakości życia wśród pacjentów przyjmujących VOS jak i pogorszenie. Odnosząc uzyskane wyniki do grupy PLC w niektórych przypadkach doszło do mniejszej poprawy niż w ramieniu kontrolnym. Biorąc pod uwagę powyższe, dane przedstawione w materiale analitycznym wnioskodawcy nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na jakość życia pacjentów.

⁴ na podstawie analizy przedziałów ufności

Bezpieczeństwo

Zarówno w badaniu 111-301 jak i 111-206 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [SAE]. W badaniu 111-301 SAE raportowano łącznie u 7 chorych (3 VOS i 4 PLC). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wystąpienie SAE raportowano u 22 (18,5%) chorych. W badaniu 111-206 SAE raportowano łącznie u 9 chorych (3 VOS i 6 PLC).

W obu RCTs (111-301, 111-206) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, tj. złamania. W badaniu 111-301 złamanie wystąpiło u jednego pacjenta z grupy VOS. W badaniu 111-206 złamanie raportowano u jednego chorego w grupie PLC. Nie odnotowano przypadków wystąpienia jałowej martwicy kości udowej, młodzieńczego złuszczenia głowy kości udowej, reakcji nadwrażliwości o ≥ 3 stopniu nasilenia ani anafilaksji.

W grupie interwencji istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane w miejscu podania, z kolei w grupie kontrolnej zgłoszono zdecydowanie więcej wymiotów.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa


ChPL Voxzogo

Najczęściej występujące działania niepożądane na VOS 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 VOS należą: niedociśnienie tętnicze, wymioty, reakcja w miejscu wstrzyknięcia 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 niepożdanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: omdlenie, stan przedomdleniowy, zawroty głowy, nudności oraz zmęczenie.

Ograniczenia

- Aktualnie wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji dostępne są dla niewielkiej liczby chorych. Fazy przedłużone badań nie zostały zakończone. Do pełnej oceny skuteczności konieczna jest długa obserwacja chorych, aż do momentu zakończenia przez nich procesu wzrastania.
- Wnioskowanie o wynikach z długoterminowej obserwacji jest ograniczone ze względu na fakt, że są to niejawnie dane dostarczone przez wnioskodawcę, które nie przeszły procesu oceny przez recenzentów.

- 
- Dane dla populacji wczesno-pediatrycznej przedstawiono w sposób opisowy, a autorzy nie wnioskowali o istotności statystycznej uzyskanych wyników.
 - Dane kliniczne z przeprowadzonych badań nie dostarczają informacji w zakresie punktów końcowych związanych z funkcjonowaniem i sprawnością układów: oddechowego, sercowo-naczyniowego oraz nerwowego, ruchomości stawów, czy też wskaźników istotnych dla oceny składu ciała pacjentów z achondroplazją. Wobec czego utrudniona jest ocena przełożenia uzyskiwanych efektów zdrowotnych na trajektorię postępu choroby pacjenta.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji RSS.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym (101-letnim) horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i innych perspektyw. Wosorytyd porównano ze standardowym postępowaniem.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne, monitorowanie, koszty leczenia powikłań, interwencji chirurgicznych oraz rehabilitacji.

Wyniki analizy podstawowej

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) względem opieki standardowej z perspektywy NFZ wyniósł 1 069 650,40 zł/QALY. Wynik niemal pięciokrotnie przekracza przyjęty próg ustawowy, przez co należy wskazać brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi ██████████ zł. Cena ta jest niższa od wnioskowanej.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wiele wariantów analizy, jednak żaden z nich nie powodował zmiany wnioskowania. W probabilistycznej analizie wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyniosło ██████%.

Ograniczenia

- Główne ograniczenia analizy ekonomicznej są związane z danymi wejściowymi w zakresie skuteczności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają bezpośrednie przełożenie na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Wybrana technika analityczna uwzględnia jakość życia, co do której wnioskowanie o wpływie VOS względem PLC jest bardzo ograniczone i niejednoznaczne.
- Należy również zaznaczyć, że w analizie podstawowej w zakresie kluczowego parametru wskazanego przez wnioskodawcę – AGV – w populacji wczesno-pediatrycznej przyjęto dane niepublikowane.

- Nie jest również jasne jaki jest wpływ VOS na przeżycie całkowite pacjentów, pomimo braku danych przyjęto korelację wzrostu z ryzykiem śmiertelności.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badań z randomizacją dowodzących przewagi VOS nad standardem postępowania w zakresie rocznej szybkości wzrostu (AGV), nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [] (MIN: []; MAX: []) pacjentów w I roku,
- [] (MIN: []; MAX: []) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Voxzogo może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- 142,12 (111,00; 146,27) mln zł w I roku;
- 177,51 (139,33; 183,19) mln zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [] zł i [] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której sprawdzano wpływ alternatywnego założenia o tempie przejścia rynku populacji docelowej przez VOS, szacunku liczebności pacjentów oraz udziale w specyficznej grupie wiekowej, odnotowano odchylenia z przedziału od - % do + %.

Ograniczenia

- Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność w zakresie tempa penetracji rynku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedłożył propozycji RSS. Tym samym nie uwzględnił podziału ryzyka pomiędzy wnioskodawcą a płatnikiem publicznym, w szczególności mając na uwadze wysokie wydatki generowane w analizie wpływu na budżet, a także brak efektywności kosztowej.

Uwagi do programu lekowego

W przypadku objęcia leku refundacją sugeruje się przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej, rozszerzonej o parametry wydolności narządowej, rozumianych jako kluczowych punktów końcowych związanych z funkcjonowaniem i sprawnością układu oddechowego, krążenia, nerwowego, ruchomości stawów, czy też wskaźników składu ciała pacjentów, w warunkach polskich przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Ponadto program powinien być uzupełniony o ocenę jakości życia.

Odpowiadając na dodatkowe zapytania Ministra Zdrowia w związku z rozbieżnościami przekazanych uwag Eksperta oraz Wnioskodawcy, Prezes Agencji wskazuje na:

- wykonywanie oceny skuteczności co 12 miesięcy;
Niższy interwał czasowy (np. co 3 lub 6 miesięcy) nie referuje do wyników uzyskiwanych w próbach klinicznych, przez co utrudnione może być wnioskowanie o uzyskiwanych efektach terapii.
- doprecyzowanie kryterium kwalifikacji związanego z definicją niezamkniętych nasad kości długich w oparciu o wiek kostny określony metodą Greulich'a i Pyle'a oraz nadanie brzmienia *poniżej 14 lat u dziewcząt albo poniżej 16 lat u chłopców*.

Wybór metody określania wieku kostnego jednoznacznie referuje do aktualnego brzmienia tożsamego kryterium w programach lekowych B.38⁵, B.42⁶ oraz B.64⁷, w związku z czym ośrodki referencyjne związane z leczeniem zaburzeń wzrastania mają doświadczenia z wykorzystaniem tej metody. Ponadto definicja niezamkniętych nasad referująca do wskazanego przedziału wieku kostnego jest spójna z brzmieniem tego kryterium w programie B.64. W bieżącym roku przedmiotem prac Agencji były również zmiany w opisie programu B.111⁸, w których to Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował doprecyzowanie populacji docelowej, polegające na wskazaniu analogicznego przedziału wieku kostnego dla definicji niezamkniętych nasad kości długich. Uwagę zwraca fakt, że program B.41⁹ referuje do wieku poniżej 16 lat u dziewcząt i poniżej 18 lat u chłopców.

⁵ Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10 N18)

⁶ Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q96)

⁷ Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R62.9)

⁸ [Opinia BP.422.20.2024.MKS do zlecenia 179/2024](#)

⁹ Leczenie zespołu Prader – Willi (ICD10 Q87.1)

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- European Achondroplasia Forum (EAF 2022);
- International Consensus Statement (ICS 2022).

Większość odnalezionych wytycznych zawiera przede wszystkim zalecenia dotyczące kompleksowego modelu opieki i wsparcia dla pacjentów z achondroplazją, a także w zakresie edukacji włączającej i socjalizacji. Ze względu na trwałe, głębokie oraz doświadczone 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.

Wytyczne międzynarodowe wskazują na zalecenia w zakresie leczenia chirurgicznego niskorosłości, stenozy kanału wielkiego czaszki, obturacyjnego bezdechu sennego, kolana szpotawego, dysfunkcji ucha środkowego, stenozy kręgosłupa, opóźnienia rozwojowego, leczenia w zakresie ortodoncji i chirurgii twarzowo-szczękowej. Autorzy wytycznych międzynarodowych wskazują na brak konsensusu w literaturze na temat leczenia chirurgicznego niskorosłości osób z achondroplazją z wykorzystaniem zabiegu wydłużania kończyn.

Pozostałe dokumenty (AWMF 2023, Maghnie 2023, SBP 2023, Tofts 2023, Llerena 2022) zostały przedstawione w AWA.

Rekomendacje refundacyjne

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 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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Voxzogo w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 16 października 2024 r. (znaki pisma: PLR.4500.3686.2024.12.DGO; PLR.4500.3687.2024.10.DGO; PLR.4500.3688.2024.10.DGO) w sprawie oceny leku:

- 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,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 124/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Voxzogo (wosorytyd) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Voxzogo (wosorytyd) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”
2. Raport nr WS.423.4.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Voxzogo (wosorytyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z achondroplazją (ICD-10: Q77.4)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 7 listopada 2024 r.