

Liečivo vozoritid (Voxzogo) na liečbu pacientov vo veku od 4 mesiacov s achondropláziou, ktorých epifýzy nie sú uzavreté projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34759, 34760, 34761; ATC skupina: M05BX07; ŠÚKL kód: 8535D, 8536D, 8537D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 07.12.2024*

Autori: Mgr. Zuzana Katona, PhD.; Mgr. Katarína Colotková; Daniel Kozák, M.Sc.; Mgr. Filip Tomek

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo vozoritid (liek Voxzogo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň doplnenia podania, t. j. 30.07.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 31.07.2024), t. j. termín 07.12.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Voxzogo aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Voxzogo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Voxzogo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 07.12.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (<https://niho.sk/>). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34759>, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34760>, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34761>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Voxzogo. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Achondroplázia (ACH) je najrozšírenejším ochorením, ktorá vedie k neprimerane nízkemu vraztu. Je to ojedinelé, geneticky podmienené ochorenie spôsobené mutáciami (zmenami v DNA) v géne pre receptor fibroblastového rastového faktora 3 (z angl. fibroblast growth factor receptor gene, *FGFR3*). *FGFR3* proteín sa nachádza v chondrocytoch (bunkách chrupavky) a osteoblastoch (kostných bunkách) a reguluje rast kostí. Rast kostí sa u zdravých ľudí zastavuje v období puberty, kedy epifýzy (koncové časti dlhých kostí) už nie sú otvorené (tzn., že kosť už nemôže rásť). Pri poškodenom *FGFR3* proteíne dochádza k výraznému spomaleniu rastu kostí. Ochorenie sa diagnostikuje v približne 3,62 prípadoch zo 100 000 narodených detí v Európe.

Motorický vývoj detí s ACH je pomalší. Oneskorenie vo vývoji sa však v 2. – 3. roku života stratí, ak sa nevyskytnú iné zdravotné problémy. Intelekt nie je ovplyvnený. Postihnuté osoby sa vyznačujú nízkym vraztom (priemerná výška v dospelosti je 125 cm u žien a 130 cm u mužov), neúmerne skrátеныmi končatinami v pomere k trupu, veľkou hlavou, výrazným čelom, sploštenou strednou časťou tváre, rukami s trojcípym tvarom, krátkymi prstami, ohnutými nohami (tvar do O), vybočenými kolenami, či nadmerne mobilnými kĺbmi. Zúženie foramen magnum (otvor na spodine lebky, cez ktorý prechádzajú neurologické dráhy z mozgového kmeňa do krčnej miechy) má za následok stlačenie miechy v tejto oblasti (tzv. cervikomedulárna kompresia), čo môže spôsobiť opakovanú zástavu dýchania počas spánku, chrápanie, či problémy s prehĺtaním. Opakujúce sa infekcie môžu viesť k strate sluchu v dospelosti. ACH negatívne ovplyvňuje aj kvalitu života pacientov v rámci rôznych aspektov života.

Achondroplázia sa nedá vyliečiť, súčasné liečebné postupy si vyžadujú spoluprácu spektra odborníkov a môžu pomôcť kontrolovať príznaky, predchádzať komplikáciám alebo ich zmierniť a uľahčiť život pacientom s týmto ochorením. Pacienti s ACH sa dožívajú v priemere o 10 rokov menej ako je to u všeobecnej populácie s odhadovanou priemernou dĺžkou života 61 rokov. Komplikácie spojené s ochorením zvyšujú riziko úmrtnia v detstve.

Držiteľ registrácie požiadal 16.07.2024 o úhradu lieku Voxzogo (liečivo vozoritid) pre balenia plv iol 10x0,6 ml/1,2 mg (liek.inj.skl.), plv iol 10x0,7 ml/0,56 mg (liek.inj.skl.) a plv iol 10x0,5 ml/0,4 mg (liek.inj.skl) na liečbu pacientov s achondropláziou vo veku 4 mesiace a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Voxzogo v predmetnej indikácii v 09/2023 (EMA/410364/2023). Voxzogo má status lieku určeného na ojedinelé ochorenie podľa EMA pre achondropláziu od 24.01.2013 (EU/3/12/1094).

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť vozoritid (liek Voxzogo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v populácii pacientov s achondropláziou vo veku od 4 mesiacoch, ktorých epifýzy ešte nie sú uzavreté na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo vozoritid (liek Voxzogo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva vozoritid (liek Voxzogo)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Achondroplázia MKCH-10²: Q77.4 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienti s achondropláziou vo veku 4 mesiace a starší, ktorých epifýzy nie sú uzavreté. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienti s achondropláziou vo veku 4 mesiace a starší, ktorých epifýzy nie sú uzavreté. Diagnóza achondroplázie má byť potvrdená vhodnými genetickými testami. Návrh preskripčného obmedzenia: ENP (detský endokrinológ). <p>MeSH³: Achondroplasia</p>
Intervencia (z angl. I ntervention)	<p>Vozoritid (VOZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> VOZ je stabilizovaná forma prirodzene sa vyskytujúceho natriuretického peptidu typu C (z angl. C-Type Natriuretic Peptide, CNP), ktorý pôsobí proti následkom mutácie v géne <i>FGFR3</i>. Svojím pôsobením má podporovať normálny vývoj a rast kostí. Liečivo sa podáva subkutánne raz denne. Odporúčaná denná dávka sa líši v závislosti od hmotnosti pacienta, čomu sú prispôsobené jednotlivé balenia liekov. <p>MeSH³: Vosoritide</p>
Komparátor (z angl. C ontrol)	<p>Štandard liečby (z angl. Standard of care, SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zahrňa štandardnú starostlivosť o pacienta a manažment komplikácií spojených s ACH. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov achondroplázie na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p>
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Rastové parametre Parametre telesných proporcií <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Vrodené chyby, deformácie a chromozómové anomálie \(Q00-Q99\)](#)

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.