

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

34759, 34760, 34761

ATC skupina:

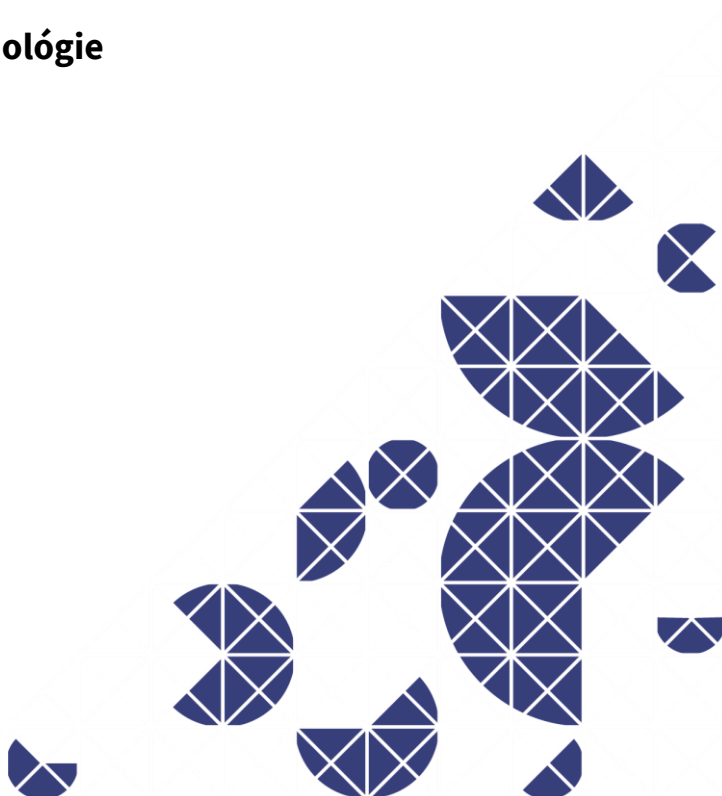
M05BX07

ŠÚKL kód:

8535D, 8536D, 8537D

Publikované dňa:

03.01.2025

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: L84

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológie (A0020)	22
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	22
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	22
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	23
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	23
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	25
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	25
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	26
4.3. Výsledky účinnosti	33
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	44
4.5. Výsledky bezpečnosti	45
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	48
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	53
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	53
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	53
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	61
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	63
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	64
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	64
6.2. Základný scenár predložený DR	64
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	66
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	69
7.1. Etická analýza	69
7.2. Organizačné aspekty	70
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	71
8. Zdroje	73
9. Apendix	76
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	76
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	79
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	79
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	84
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	85

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Odporúčaný objem dennej dávky podľa telesnej hmotnosti pacienta v ml a v jednotkách U	21
Tabuľka 3: DR navrhovaná úhrada lieku Voxzogo	23

Tabuľka 4: Odhadované zastúpenie cieľovej skupiny pacientov s ACH na jednotlivých liečebných stratégiách na Slovensku.....	23
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 6: Východiskové charakteristiky pacientov v štúdiách (Deň 1).....	31
Tabuľka 7: Presnosť párovania patientskych charakteristik – longitudinálne analýzy VOZ voči AchNH.....	32
Tabuľka 8: Výsledky klinických štúdií v ukazovateli morbidita – AGV.....	34
Tabuľka 9: Výsledky komparatívnych analýz v ukazovateli morbidita – AGV.....	35
Tabuľka 10: Výsledky klinických štúdií v ukazovateli morbidita – HZS.....	36
Tabuľka 11: Výsledky komparatívnych analýz v ukazovateli morbidita – HZS.....	38
Tabuľka 12: Výsledky klinických štúdií v ukazovateli morbidita – pomer segmentov hornej a dolnej časti tela.....	39
Tabuľka 13: Výsledky komparatívnych analýz v ukazovateli morbidita – pomer segmentov hornej a dolnej časti tela.....	40
Tabuľka 14: Zmena v kvalite života pozorovaná v krátkodobých štúdiách v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám.....	41
Tabuľka 15: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-206 (incidencia EOSI).....	47
Tabuľka 16: Riziko úmrtia spojené s komplikáciami.....	56
Tabuľka 17: Pokles utilít spojený s komplikáciami.....	58
Tabuľka 18: Pokles utilít spojený s udalosťami.....	59
Tabuľka 19: Nežiaduce udalosti vstupujúce do modelu.....	60
Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	62
Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení.....	62
Tabuľka 22: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	63
Tabuľka 23: Odhadované vekové rozloženie pacientov.....	64
Tabuľka 24: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky.....	65
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky.....	65
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia.....	65
Tabuľka 27: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO, rozpočítané na roky.....	67
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky.....	67
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia.....	68

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad klinických znakov achondroplázie.....	17
Obrázok 2: Súhrn najčastejších príznakov a komorbidít pozorovaných u pacientov s achondropláziou.....	18
Obrázok 3: Mechanizmus účinku vozoritidu.....	21
Obrázok 4: Prehľad DR dodaných analýz.....	28
Obrázok 5: Kvalita života v štúdiu 111-302 podľa PedsQL.....	42
Obrázok 6: Kvalita života v štúdiu 111-302 podľa QoLISSY.....	43
Obrázok 7: Kvalita života v štúdiu 111-302 podľa WeeFIM-II.....	44
Obrázok 8: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-301 (TEAE s incidenciou $\geq 5\%$ v aspoň jednom z ramien, SAE a EOSI).....	46
Obrázok 9: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-206 (incidencia SAE).....	47
Obrázok 10: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-206 (TEAE s incidenciou $\geq 5\%$ v aspoň jednom z ramien).....	48
Obrázok 11: Štruktúra modelu.....	54
Obrázok 12: Vzťah medzi z-skóre pre výšku a EQ-5D.....	58

Použité skratky

A	adenín
AE	nežiaduce udalosti (z angl. <i>adverse events</i>)
AGV	ročná rýchlosť rastu (z angl. <i>annualized growth velocity</i>)
ACH	achondroplázia

AchNH	štúdiá prirodzeného priebehu ochorenia (z angl. <i>Achondroplasia Natural History</i>)
Arg	arginín
BIA	analýza dopadu na rozpočet (z angl. <i>budget impact analysis</i>)
BMI	index telesnej hmotnosti (z angl. <i>body mass index</i>)
C	cytozín
CAP	celoštátny antropometrický prieskum
cGMP	cyklický guanozínmonofosfát
CI	interval spoľahlivosti (z angl. <i>confidence interval</i>)
CNP	natriuretický peptid typu C (z angl. <i>C-Type Natriuretic Peptide</i>)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. <i>The Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CVD	kardiovaskulárne ochorenie (z angl. <i>cardiovascular disease</i>)
DCO	dátum zberu dát (z angl. <i>data cut-off</i>)
DPH	daň z pridanej hodnoty
DR	držiteľ registrácie
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. <i>evidence-based medicine</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. <i>European Medicines Agency</i>)
ENP	detský endokrinológ
ENT	ucho, nos a hrdlo (z angl. <i>ear, nose, throat</i>)
EOSI	udalosti osobitného záujmu (z angl. <i>Events of Special Interest</i>)
EQ-5D	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života
ERK1/2	kinázy 1 a 2 regulované extracelulárnym signálom
FAS	úplný analyzovaný súbor (z angl. <i>full analysis set</i>)
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
FGFR3	gén kódujúci receptor fibroblastového rastového faktora 3 (z angl. <i>fibroblast growth factor receptor gene</i>)
FINOSE	spoločné hodnotenie škandinávskych krajín (Fínsko, Nórsko, Švédsko)
FRS2	substrát receptora fibroblastového rastového faktora 2
G	guanín
G-BA	Nemecká HTA agentúra (z nem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
Gly	glycín
GRB2	proteín viazaný na receptor rastového faktora 2
HDP	hrubý domáci produkt
HRQoL	kvalita života spojená so zdravím (z angl. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Hodnotenie zdravotnickej technológie (z angl. <i>Health Technology Assessment</i>)
HZS	z-skóre pre výšku vzhľadom na vek a pohlavie (z angl. <i>height z-score</i>)
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
Ig	imunoglobulín
IO	indikačné obmedzenie
IQR	medzikvartálové rozpätie (z angl. <i>interquartial range</i>)
ITQoL	špecifický dotazník pre hodnotenie kvality života (z angl. <i>Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire</i>)
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. <i>intention to treat</i>)
LSM	priemer zistený metódou najmenších štvorcov (z angl. <i>least-squares mean</i>)
M	mesiac
MEA	zmluva o podmienkach úhrady (z angl. <i>managed entry agreement</i>)
MEK1/2	mitogénom aktivovaná proteínkináza 1 a 2
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov (z angl. <i>Medical Subject Headings</i>)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NA	nedostupná (z angl. <i>not available</i>)
NCPE	Národné centrum pre farmakoekonomiku (z angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland</i>)
NFAH	takmer konečná výška dospelého človeka (z angl. <i>near final adult height</i>)
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

NPR-B	natriuretický peptidový receptor typu B
Obs/Pla	pacienti pozorovaní v observačnej štúdii/pacienti z kontrolného ramena s PLA
OLE	otvorené predĺžené sledovanie (<i>z angl. open-label extension</i>)
ORL	otorinolaryngologický
OSA	obštrukčné spánkové apnoe (<i>z angl. obstructive sleep apnoea</i>)
OZ	občianske združenie
p	p-hodnota
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PedsQoL	špecifický dotazník pre hodnotenie kvality života (<i>z angl. The Pediatric Quality of Life Inventory score</i>)
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovateľ (<i>z angl. population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
PRAGV	percentuálne obnovenie AGV (<i>z angl. percentage recovery of expected annual growth velocity</i>)
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (<i>z angl. Quality-adjusted life year</i>)
QoLISSY	špecifický dotazník pre hodnotenie kvality života (<i>z angl. The Quality of Life in Short Stature Youth</i>)
RAF-1	rýchlo zrýchlený fibrosarkóm 1
RAR	Proto-onkogénny proteín-1
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (<i>z angl. randomized controlled trial</i>)
RR	relatívne riziko (<i>z angl. relative risk</i>)
SAE	závažné AE (<i>z angl. severe adverse events</i>)
SCFE	skĺznutie hlavnej epifýzy stehennej kosti (<i>z angl. Slipped Capital Femoral Epiphysis</i>)
SD	smerodajná odchýlka (<i>z angl. standard deviation</i>)
SFM	stenóza foramen magnum
SoC	štandard liečby (<i>z angl. Standard of Care</i>)
SOS	Son of sevenless
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (<i>z angl. Summary of Product Characteristics</i>)
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠÚ SR	Štatistický úrad SR
T	týždeň
TE	s liečbou súvisiace (<i>z angl. treatment-emergent</i>)
U	jednotka (<i>z angl. unit</i>)
UDSMR	<i>z angl. Uniform Data System for Medical Rehabilitation</i>
VOZ	vozoritid (BMN 111)
VZP	verejné zdravotné poistenie
WeeFIM-II	špecifický dotazník pre hodnotenie kvality života (<i>z angl. The Pediatric Functional Independence Measure II</i>)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Voxzogo v indikácii liečby pacientov s achondropláziou vo veku 4 mesiacov a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté, **pokiaľ** držiteľ registrácie **neupraví indikačné obmedzenie podľa návrhu nižšie a požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární s upravenou 5 % daňou z pridanej hodnoty (DPH) vo výške 6 007 € a ■■■ % zľave oproti požadovanej úhrade vo výške ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä zo spôsobu modelovania prínosov a krátkodobých zdrojových dát.

Požadovaná úprava indikačného obmedzenia (úprava zvýraznená podčiarknutím):

- „Hradená liečba je indikovaná na liečbu achondroplázie u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté. Diagnóza achondroplázie má byť potvrdená vhodnými genetickými testami.
Návrh preskripčného obmedzenia: ENP (detský endokrinológ).“

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Achondroplázia (ACH) je ojedinelé, geneticky podmienené ochorenie, ktoré sa vyznačuje typickými prejavmi, akými sú najmä neprimerane nízky vzrast či neúmerne skrátané končatiny v pomere k trupu. Ochorenie je sprevádzané aj zdravotnými komplikáciami. ACH negatívne ovplyvňuje aj kvalitu života pacientov v rámci rôznych aspektov života. Aktuálne dostupná liečba predstavuje symptomatickú a podpornú liečbu. Pacienti od liečby očakávajú celkové zlepšenie kvality života vo všetkých aspektoch života. Klinická odborníčka očakáva významný prínos na zlepšenie definitívnej výšky a poukazuje na dôležitosť včasnej diagnostiky a liečby.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **VOZ** = vozoritid
- Relevantný komparátor:
 - **SoC** = štandard liečby (z angl. Standard of Care)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **V skupine pacientov vo veku od 0,5 až < 18 rokov preukázal VOZ prínos v liečbe pacientov s ACH v hodnotenej indikácii v porovnaní so SoC v ukazovateli ročná rýchlosť rastu (z angl. annualized growth velocity, AGV) a z-skóre pre výšku (z angl. height z-score, HZS). U pacientov vo veku 0 – < 6 mesiacov bol prínos liečby VOZ v porovnaní so SoC preukázaný v ukazovateli HZS a nepreukázaný v AGV. V ukazovateli morbidít pomer segmentov hornej a dolnej časti tela a v ukazovateľoch kvality života nebol prínos preukázaný v ani jednej zo sledovaných vekových skupín. Kvalitu randomizovaných kontrolovaných štúdií (z angl. randomized controlled trials, RCT) a komparatívnych analýz považujeme za dostatočnú.**

Prínos VOZ v porovnaní so SoC u pacientov s ACH, ktorých epifýzy ešte nie sú uzavreté, bol hodnotený v RCT 111-206 (vek 0 – < 5 rokov) a 111-301 (vek 5 – < 18 rokov) s 52-týždňovým sledovaním. V populácii mladších pacientov (vek 0 – < 5 rokov) považujeme za relevantné aj výsledky komparatívnych analýz porovnávajúce dáta pacientov na liečbe VOZ s pacientmi s ACH bez liečby pri dlhšom sledovaní ako je tomu v štúdií 111-206.

SoC je v RCT 111-206 a 111-301 reprezentovaný placebom (PLA); v komparatívnych analýzach je reprezentovaný prirodzeným priebehom ochorenia – AchNH (z angl. Achondroplasia Natural History); resp. pacienti zaradení do observačnej štúdie 111-901 alebo do kontrolného ramena klinických štúdií VOZ 111-206 a 111-301 (Obs/Pla).

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** Účinnosť liečby na celkové prežívanie pacientov nebola sledovaná.
- **Morbidita:**
 - **AGV:** Pacienti vo veku **5 – < 18 rokov liečení VOZ v štúdiu 111-301** dosiahli po 52 týždňoch sledovania štatisticky významné zlepšenie v AGV **oproti** pacientom na **PLA** v priemere **o 1,57 cm/rok (95 % CI: 1,22 – 1,93; p < 0,0001)**. **V štúdiu 111-206**, v ktorej boli sledovaní pacienti vo veku **od 0 do < 5 rokov**, bolo po 52 týždňoch sledovania pozorované [redacted] v porovnaní s pacientmi v ramene PLA so **štatisticky [redacted] rozdielom [redacted]** (vek ≥ 24 – < 60 mesiacov). VOZ v porovnaní s AchNH [redacted] v komparatívnych longitudinálnych analýzach s 52-týždňovými dátami [redacted] v AGV vo všetkých sledovaných podskupinách (vek 0 – < 6 mesiacov [redacted] cm/rok; vek 6 – < 24 mesiacov [redacted] cm/rok; vek 24 – < 60 mesiacov [redacted] cm/rok), pričom u pacientov vo veku viac ako **6 mesiacov do veku 60 mesiacov [redacted]**. U pacientov vo veku **0 – < 6 mesiacov [redacted]**.
 - **HZS:** V RCT **111-301** poukazuje priemerný rozdiel medzi ramenami na **štatisticky významné zlepšenie** pozorované u pacientov na **VOZ oproti** pacientom na **PLA** (0,28 (0,17 – 0,39; p < 0,0001)). V štúdiu **111-206** bol zaznamenaný **štatisticky [redacted] medzi** pacientmi v ramene **VOZ** a pacientmi v kontrolnom ramene s **PLA** vo všetkých vekových kategóriách. **Komparatívne analýzy VOZ s prirodzeným priebehom ochorenia** poukázali na **štatisticky [redacted]** v HZS vo všetkých sledovaných vekových skupinách.
 - **Pomer segmentov hornej a dolnej časti tela:** U pacientov na VOZ bolo **v štúdiu 111-301** pozorované **štatisticky nevýznamné zlepšenie** v porovnaní s pacientmi na **PLA**. Pri hodnotení tohto ukazovateľa **v štúdiu 111-206** bol u pacientov liečených VOZ vo veku 24 – 60 mesiacov pozorovaný **štatisticky [redacted] oproti** kontrolným ramenám a u pacientov vo veku 0 – < 6 mesiacov **štatisticky [redacted]** v pomere oproti pacientom na PLA. **V komparatívnych analýzach** pacientov na VOZ v porovnaní s pacientmi bez liečby (Obs/Pla) bolo výsledné [redacted] v ukazovateli **štatisticky [redacted]** vo všetkých sledovaných vekových skupinách.
- **Kvalita života:** V oboch RCT štúdiách neboli rozdiely v kvalite života sledovanej viacerými dotazníkmi považované za klinicky významné. V komparatívnych analýzach nebola kvalita života porovnávaná.
- **Bezpečnosť:** Bezpečnostný profil VOZ považujeme za priaznivý. U mladších pacientov (0 – < 60 mesiacov) sledovaných v štúdiu 111-206 bola liečba VOZ spájaná s [redacted] výskytom nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (z angl. treatment emergent adverse events, TEAE) ako v prípade PLA ([redacted] % vs. [redacted] %). U starších pacientov sledovaných v štúdiu 111-301 bol výskyt TEAE vyskytujúcich sa počas liečby vyrovnaný, kedy sa aspoň 1 udalosť vyskytla u 98 % pacientov v oboch ramenách. Najčastejšie TEAE v oboch RCT boli spojené s podaním injekcie. Reakcia na podanie injekcie (111-301: PLA 48 % vs. VOZ 73 %; 111-206: PLA 40,6 % vs. VOZ 79,1 %), erytrém v mieste vpichu (111-301: PLA 66 % vs. VOZ 68 %; 111-206: PLA 40,6 % vs. VOZ 76,7 %) a opuch v mieste vpichu (111-301: PLA 10 % vs. VOZ 38 %; 111-206: PLA 6,3 % vs. VOZ 18,6 %). Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol nízky v oboch štúdiách, no [redacted] boli pozorované u pacientov v kontrolných ramenách. V komparatívnych analýzach nebola bezpečnosť hodnotená.
- **Validita štúdií:** celkovo považujeme validitu RCT štúdií a komparatívnych analýz za dostatočnú. Validitu výsledkov klinických štúdií znižuje krátke sledovanie pacientov (52 týždňov), pričom štúdiám s najdlhším sledovaním (otvorené pokračovacie štúdie) chýba kontrolné rameno. Liečba sa má užívať do uzavretia epifýz, čo u pacientov začínajúcich s liečbou pred dovŕšením veku 1 rok môže predstavovať obdobie približne 15 rokov. Riziko skreslenia vyplýva aj z nízkeho počtu pacientov zapojených do RCT a s tým súvisiacim nízkym počtom pacientov zaradených do jednotlivých subpopulácií.
- Nie je zjavné, či **štandard liečby v klinických štúdiách a komparatívnych analýzach** korešponduje **so štandardom liečby v slovenskej klinickej praxi**.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Vozoritid pri DR požadovanej úhrade vo výške [] € za všetky balenia nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V aktualizovanom modeli od DR dosiahol VOZ voči SoC ICUR vo výške []-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 226,5-tis. €/QALY. V predložennom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje VOZ ICUR voči SoC vo výške 338,8-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tis. €/QALY. VOZ dosahuje klinický prínos voči SOC + [] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške []-tis. €.

Aby bol liek Voxzogo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za všetky balenia môže byť maximálne vo výške [] €, čo predstavuje zľavu [] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární s 5 % DPH vo výške 6 007 € a zľavu [] % voči požadovanej neverejnej úhrade vo výške [] €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je nedostupnosť dlhodobých komparatívnych dát o účinnosti liečby a spôsob modelovania prínosu na základe obnovej výšky v porovnaní s populáciou s priemerným vzrastom. Ďalej, v súvislosti s návrhom NIHO na zmenu indikačného obmedzenia, generuje neistotu aj populácia vstupujúca do modelu.
- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:
 - Nezahrnutie komplikácií do modelu (-46,2-tis. €/QALY).
 - Nezahrnutie inkrementu utilít pre ošetrovateľov detských pacientov (do 18 rokov) na liečbe VOZ (-33,5-tis. €/QALY).
 - Úprava vstupného veku pacientov začínajúcich liečbu z 4+ mesiacov na rozmedzie 4 mesiacov až 14 rokov (+1,3-tis. €/QALY).
 - Aplikovanie korekcie na polovicu cyklu spolu s úpravou vzorca (+30-tis. €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Voxzogo pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok vo výške [] mil. €. Čistý dopad rovnako odhadujeme na [] mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s nízkou neistotou.**

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Vzhľadom na nepreukázaný prínos VOZ voči SoC u pacientov vo veku 0 – menej ako 6 mesiacov navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia, podľa ktorého by bola liečba hrazená pacientom vo veku minimálne 6 mesiacov.
- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku predchádzajúceho súhlasu zdravotnej poisťovne a to vzhľadom na vysokú jednotkovú cenu liečiva a špecifické podmienky úhrady, ktoré podmieňujú ukončenie liečby (zastavený potenciál rastu).

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaoštvaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.07.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	31.07.2024
Zverejnenie projektového protokolu	21.08.2024
Prerušenie konania č. 1	13.11.2024 – 11.12.2024 (12.11.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 11.12.2024)
Vydanie odporúčania	03.01.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	128 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. 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. Splňa 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)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achondroplázia • MKCH-10¹: 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>MeSH²: Achondroplasia</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<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 prispôbené jednotlivé balenia liekov. <p>MeSH²: Vosoritide</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Štandard liečby (z angl. Standard of care, SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahŕňa štandardnú starostlivosť o pacienta a manažment komplikácií spojených s ACH.
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rastové parametre • Parametre telesných proporcií

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Vrodené chyby, deformácie a chromozómové anomálie \(Q00-Q99\)](#)

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <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 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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

³ [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.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (FINOSE⁴, G-BA⁵).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (FINOSE, NCPE⁶).
- 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.

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

⁴ FINOSE spoločné hodnotenie Fínska, Nórska a Švédska

⁵ G-BA z nem. Gemeinsamer Bundesausschuss

⁶ NCPE z angl. National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 13.8.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané spoločné hodnotenie Fínska, Nórska a Švédska (FINOSE).

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 13.08.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Boli nájdené štyri relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (ZK, KC) a kontrolované supervízormi (FT, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinických štúdií a nepriamych porovnaní bolo čiastočne prebrané z hodnotenia FINOSE a G-BA.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 21.8.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (21.08.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej endokrinologickej spoločnosti a Slovenskej pediatrickej spoločnosti. Na základe ich sprostredkovania sa do hodnotenia zapojila primárka Detského oddelenia Národného endokrinologického a diabetologického ústavu.

Pacientske organizácie so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia boli kontaktované 12.08.2024. Oslovené občianske združenie (OZ) Palčekovia nám poskytlo vstup.

Vysvetlenie k používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná

v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch, a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc €/QALY. V takomto prípade by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie

Achondroplázia (ACH; diagnóza Q77.4 podľa MKCH10) je najrozšírenejšou skeletálnou dyspláziou, ktorá vedie k neprimerane nízkemu vzrastu. Ide o ojedinelé autozomálne dominantné⁷ genetické ochorenie zapríčinené mutáciou v géne kódujúcom receptor fibroblastového rastového faktora 3 (z angl. fibroblast growth factor receptor gene, *FGFR3*) [1, 2, 3]. Proteínový produkt *FGFR3* sa nachádza v chondrocytoch a maturovaných osteoblastoch, kde sa podieľa na regulácii rastu kostí [3].

Dva špecifické patogénne varianty v géne *FGFR3* sú príčinou takmer všetkých prípadov achondroplázie. Tieto mutácie sa vyskytujú na rovnakom nukleotide v géne *FGFR3*, kedy je báza guanín v pozícii 1138 zamenená za adenín (1138G>A; 98 % prípadov) alebo cytozín (1138G>C; 1 % prípadov). Pri oboch variantoch je výsledkom zámena aminokyseliny glycín za arginín v pozícii 380 (p.Gly380Arg) s lokalizáciou v transmembránovej doméne *FGFR3* proteínu. Touto zamenou dochádza k trvalej aktivácii receptora *FGFR3* a inhibícii proliferácie chondrocytov, čo v konečnom dôsledku vedie k obmedzeniu rastu a skráteniu kostí a k iným anomáliám v skelete [2, 3].

Prevalencia ochorenia v Európe sa odhaduje na približne 3,62 prípadov na 100 000 narodených detí [4]. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia (IO) sú na liečbu vhodní pacienti, ktorých epifýzy ešte nie sú uzavreté [1]. Podľa 4 odborníkov na manažment pacientov s ACH (Bratislava, Žilina, Košice), ktorí sa zúčastnili konzultácie pre držiteľa registrácie (DR) v marci 2024, dochádza k uzatváraniu epifýz počas 15. roku života [5]. DR na základe *Stanoviska odborníkov k predpokladanému počtu pacientov s ACH na Slovensku* uvádza, že na Slovensku je v roku 2024 evidovaných celkovo ■■■ pacientov s ACH vo veku do 15 rokov s priemernou ročnou incidenciou ■■■ novonarodení pacienti s ACH. Odborníci uviedli, že počet dospelých pacientov im nie je známy [6].

⁷ Osoba musí zdediť aspoň jednu zmenenú (mutovanú) kópiu určitého génu (t. j. od jedného z rodičov dostane zmenenú kópiu génu, od druhého môže dostať nezmenenú alebo zmenenú kópiu) na to, aby sa choroba prejavila.

Rizikové faktory ochorenia [2, 3, 7, 8, 9]

Achondroplázia je dedičné autozómálne dominantné ochorenie, ktoré je zapríčinené prítomnosťou alely s chybnou kópiou génu *FGFR3*. Homozygotná ACH (dve chybné alely) je letálna.

Väčšinou (v 80 % prípadov) je ochorenie spôsobené *de novo* mutáciou v *FGFR3* géne. Rizikovým faktorom pri achondroplázii je pokročilý vek otca pri počatí (> 45 rokov), pričom sa predpokladá, že mutácia vzniká počas spermatogenézy.

Dedičnosť zohráva rolu iba v približne 20 % prípadov, kedy je priamo jeden alebo obaja rodičia postihnutí ACH.

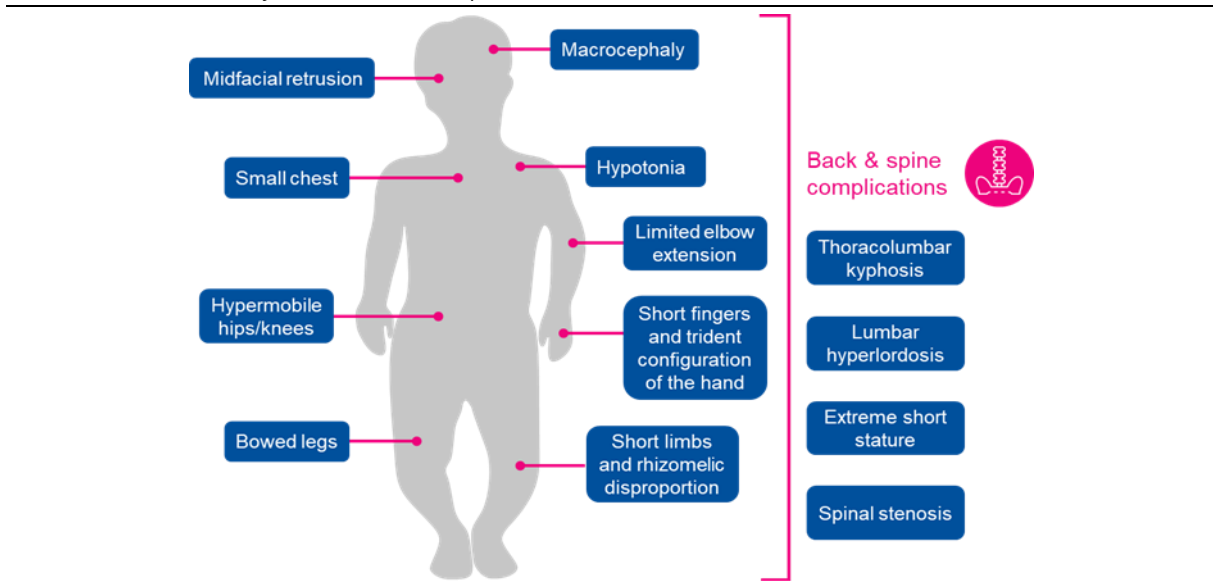
V prípade, že jeden z rodičov má achondropláziu, je 50 % pravdepodobnosť, že dieťa bude mať ACH a 50 % pravdepodobnosť, že bude zdravé. V prípade, že obaja rodičia majú ACH, tak:

- je 25 % pravdepodobnosť, že dieťa zdedí poškodený gén od oboch rodičov (homozygotná ACH),
- je 50 % pravdepodobnosť, že dieťa zdedí poškodený gén od jedného z rodičov (heterozygotná ACH),
- je 25 % pravdepodobnosť, že dieťa nezdedí poškodený gén a bude zdravé.

Závažnosť a symptómy

Príznaky ACH sú prítomné už pred narodením, kedy je odôvodnené zvažovať diagnózu ACH pri zistení skrátenej dĺžky kostí [3, 8], neprimerane malého vzrastu a makrocefálie [10]. Motorický vývoj detí je pomalší. Oneskorenie sa však v 2. – 3. roku života odstráni, ak sa nevyskytnú iné zdravotné problémy. Intelekt nie je ovplyvnený [2]. Postihnuté osoby sa vyznačujú nízkym vzrastom (priemerná výška v dospelosti je 125 cm u žien a 130 cm u mužov [11]), neúmerne skrátenejšími končatinami v pomere k trupu, veľkou hlavou, výrazným čelom, sploštenou strednou časťou tváre, malým hrudníkom, rukami s trojcípym tvarom, krátkymi prstami, ohnutými nohami (tvar do O), vybočenými kolenami, či nadmerne mobilnými kĺbmi (Obrázok 1).

Obrázok 1: Prehľad klinických znakov achondroplázie



Zdroj: [1]

Komplikácie pri ACH (Obrázok 2) zahŕňajú stenózu foramen magnum (SFM; zúženie otvoru na spodine lebky, ktorý umožňuje prechod neurologických dráh z mozgového kmeňa do krčnej miechy), spinálnu stenózu, cervikomedulárnu kompresiu, spánkové apnoe, zápaly stredného ucha, stratu sluchu, kyfózu, lordózu, dentálnu maloklúziu, chronickú bolesť či obezitu [1, 2, 13, 14]. SFM má za následok cervikomedulárnu kompresiu [2, 9, 13], ktorá sa prejavuje periódami apnoe počas spánku či chrápaním. Inými prejavmi sú problémy s prehĺtaním, slabosť, hyperreflexia a iné [9]. SFM sa vyskytuje u približne 50 % pacientov. Kyfóza prítomná počas prvého roku života zvyčajne ustúpi s chôdzou a po zosilnení svalov. Lordóza sa však chôdzou zvýrazní. Bedrová chrbtica sa v neskoršom veku (20 – 30 rokov) môže stať stenotickou, pričom prevalencia môže byť až na úrovni 80 % [2]. Rekurentné ušné infekcie môžu viesť k strate sluchu v dospelosti [13]. ACH je spojená so zníženou kvalitou života

pacientov nielen kvôli aktuálnemu zdravotnému stavu, ale aj v dôsledku zhoršenej fyzickej spôsobilosti (napr. osobná hygiena), zníženého sebavedomia a psychickej záťaže [1, 11, 13].

Obrazok 2: Súhrn najčastejších príznakov a komorbidít pozorovaných u pacientov s achondropláziou

	Infants 0–2 years	Toddlers 2–4 years	Children 5–14 years	Teenagers 15–18 years	Adults >18 years
FM stenosis	Caused by decreased basicranial growth	Decompressive surgery may be required			
Spinal stenosis			Caused by compression of the lower spine	Typically presents as neurological symptoms in the legs and back, which become more frequent and severe as patients age*	
Genu varum		Generally presents at the onset of walking and worsens as long bones grow		Occasionally treated by osteotomy	
Joint contractures**	Observed in infancy and persist through to adulthood	Severity may be decreased by physiotherapy, though is worsened by osteotomies			Contribute to lordosis, pain and/or muscle fatigue
Spine curvature***	Kyphosis common from infancy; lordosis common from childhood	Lordosis and flexible kyphosis often resolve in childhood, though may require intervention			Fixed kyphosis occurs in 15–30% of adults
OSA	Caused by small upper airways, midface hypoplasia, adenotonsillar hypertrophy and airway malacia		Frequently requires surgical interventions including adenoidectomy and tonsillectomy		
CVD					Exacerbated by symptoms which reduce mobility
Otitis media	Occurs in ~90% of patients <2 years old	Often recurrent and chronic, requiring treatment with ventilation tube insertion			
Hearing loss		Increased diagnosis as difficulties with speech and school activities are detected			Occurs in ~40% of patients by adulthood
Dental malocclusion		Significantly underreported, particularly in younger patients		Treatment often does not occur until late teens or early adulthood	
Risk of sudden death	Result of central sleep apnoea	Decompressive surgery mitigates risk			
Obesity			Requires close monitoring and long-term dietary interventions		Aggravates complications including pain, apnoea and CVD
Chronic pain				Chronic back pain begins to manifest in adolescence	Effects 40–70% of patients by adulthood

CVD - cardiovascular disease, kardiovaskulárne ochorenie; ENT - ear, nose and throat; uši, nos a hrdlo; FM - foramen magnum; OSA - obstructive sleep apnoea; obštruktívne spánkové apnoe.

*V dôsledku faktorov spojených so starnutím špecifickým pre achondropláziu, ako je protrúzia disku, spondyloartritické ostrohy, kyfotický klin, nadmerná lordóza bedrovej časti chrbtice (možno zhoršená nadváhou), fibróza vypuklého anulu a malaliginita/nestabilita stavcov.

**Flekčné kontraktúry bedrového a laktového kĺbu.

***Bedrová hyperlordóza a torakolumbárna kyfóza.

Zdroj: [1]

Osoby s achondropláziou majú v porovnaní s bežnou populáciou len mierne zníženú priemernú dĺžku života, najmä v dôsledku kardiovaskulárnych chorôb [8, 11]. Priemerná dĺžka života pacienta s ACH je odhadovaná na 61 rokov [9], čo je približne o 10 rokov menej, ako je priemer všeobecnej populácie [9, 11]. V detstve je však zvýšené riziko úmrtia z dôvodu SFM [2, 9, 13] s mierou úmrtnosti na úrovni 2 – 5 % [9].

Zástupca OZ Palčekovia pre NIHO uviedol, že pacienti trpiaci ochorením ACH trpia výrazne skrátenejšími končatinami, čo má za následok nízky vzrast. Pacienti majú problémy s chrbticou, deformity spôsobujú pacientom bolesť a obmedzujú ich na pohybe. Ďalej sa u nich vyskytujú bolesti kĺbov a obmedzená pohyblivosť, problémy s dýchaním spôsobené skrátenejším krkom a stlačeným hrudníkom, deformácie tváre a čeluste, ktoré môžu viesť k orofaciálnym ťažkostiam a problémom so sluchom. U ľudí s ACH je zvýšené riziko obezity, diabetu a kardiovaskulárnych ochorení.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Národné štandardné postupy na diagnostiku ACH nie sú vypracované [12]. Nižšie popisujeme diagnostiku ACH podľa UpToDate [2].

Diagnóza ACH sa stanovuje na základe typických klinických prejavov a charakteristických rádiografických nálezov. Genetickým testovaním variantu 1138 v géne *FGFR3* sa diagnóza potvrdzuje. Prenatálne podozrenie na ACH môže byť podmienené zistením makrocefálie a kratších kostí počas ultrazvukového vyšetrenia [8].

Ak je podozrenie na ACH založené na klinickej manifestácii ochorenia (výrazné kraniofaciálne znaky či skrátenejší kosti), odporúča sa rádiografické vyšetrenie skeletu. Na snímkach sa pozoruje skrátenejší dĺžky kostí s metafyzárnymi abnormalitami, znížená medzistavcová vzdialenosť medzi dolnými bedrovými stavcami, ohyb iliakálnych kostí, krátke ruky či brachydaktília s trojvrcholovým vzhľadom prstov.

Diferenciálna diagnostika zahŕňa genetické odlišenie ACH od iných kostných dysplázií, napríklad od hypochondroplázie, a to na základe odlišného patologického variantu *FGFR3* génu.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinická odborníčka uviedla, že ochorenie je možné diagnostikovať prenatálne v prípade, že rodič má ACH. Dodala, že v prípade *de novo* mutácie môže vzniknúť podozrenie na ochorenie na základe ultrasonografického vyšetrenia, zvyčajne sa však diagnostikuje v batolivom alebo predškolskom veku na základe disproporcionálne zníženého rastu, pričom sa diagnóza potvrdí genetickým vyšetrením mutácie v *FGFR3* géne.

OZ Palčekovia vo svojom vstupe uviedlo, že diagnóza je potvrdená výlučne na základe genetického vyšetrenia, ktoré sa štandardne robí v 3. mesiaci od narodenia dieťaťa. Výsledok je rodičom známy zväčša do 3 mesiacov od odberu krvi.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Národné štandardné terapeutické postupy MZ SR pre liečbu ACH nie sú dostupné [12]. Nižšie sú zhrnuté informácie o manažmente pacienta s achondropláziou podľa UpToDate [2] doplnené o medzinárodné (rok 2022) [13] a európske (rok 2021) [14] konsenzuálne vyjadrenia k manažmentu pacientov s ACH.

Pri ACH ako multisystémovom a celoživotnom ochorení je veľmi dôležité prijať multidisciplinárny a aktívny prístup ku klinickej a psychosociálnej starostlivosti o pacientov počas celého života [13]. Manažment achondroplázie sa zameriava na maximalizáciu funkčnej kapacity pacienta a na monitorovanie, prevenciu a liečbu komplikácií spojených s ACH [2].

Vývojové oneskorenie

U detí s ACH vo veku menej ako 2 roky s oneskoreným dosahovaním motorických mílnikov je vhodná fyzioterapia [2]. Ak dieťa zaostáva vo vývine reči a jazyka, malo by navštevovať logopedickú ambulanciu [13].

Rast

Rast (výška) a obvod hlavy by mali byť monitorované a zaznamenané do pre ACH špecifických rastových tabuliek. Prítomnosť rýchleho zväčšovania obvodu hlavy v spojení s inými klinickými príznakmi, symptómami hydrocefalu alebo kompresie krčnej chrčtice môže naznačovať potrebu neurochirurgického vyšetrenia [2, 13].

- **Liečba vozoritidom (VOZ)**

Podľa UpToDate liečba VOZ preukázala v klinickom skúšaní dobrú tolerovateľnosť a väčší nárast priemernej ročnej rýchlosti rastu oproti pacientom v placebo skupine. Poukazuje sa však na potrebu dlhodobých dát o účinku VOZ [2].

- **Predĺženie končatín**

Pacienti môžu podstúpiť chirurgické predĺženie končatín [2, 13, 14]. Operácia je však finančne náročná [2] a vyžaduje si zhodu multidisciplinárneho tímu [14]. V komunite patientskych organizácií združujúcich osoby s ACH je táto operácia odsudzovaná a považovaná za kontroverznú [2].

- **Užívanie rastových hormónov**

Podľa UpToDate sa liečba pomocou rastového hormónu neodporúča a môže potenciálne zhoršiť disproporciu pozorovanú u týchto pacientov [2]. Deti s achondropláziou majú sérové koncentrácie rastových hormónov a ich receptorov vo fyziologickom rozmedzí. Podľa odborníkov je prínos liečby rastovým hormónom u detí s ACH kontroverzný s nejasným dlhodobým účinkom [13].

Problémy s každodennými aktivitami

Skrátenie končatín má vplyv na aktivity každodenného života, akými sú napríklad dočahovanie predmetov, jedenie, obliekanie, osobná hygiena či samostatné využívanie toalety [2]. Malé deti s achondropláziou zvyčajne vykazujú oneskorenie v rozvoji samostatnosti v určitých každodenných zručnostiach starostlivosti o samého seba [13]. Na zväzovanie je zabezpečenie adaptívneho vybavenia, pomôcok na mobilitu alebo úpravy prostredia v domácnosti, škole, práci alebo komunite, čo pomôže k maximalizácii nezávislosti [2, 13, 14]. Ergoterapia je dostupnou možnosťou pre naplnenie fyzického potenciálu pacientov [2, 14].

Regulácia hmotnosti a kardiovaskulárne zdravie

Správna výživa a fyzická aktivita sú dôležitými aspektmi v prevencii obezity [2, 13], ktorá predurčuje hypertenziu, dýchacie ťažkosti, spánkové apnoe, bolesti chrbta a kĺbov a zníženú pohyblivosť [2].

Charakteristické postavenie kolien (nohy do O)

Počiatkové pokrivenie nôh v dôsledku ochabnutia kĺbov sa rieši fyzioterapiou a zriedkavo ortézami [2]. V prípade potreby pacient podstúpi operáciu (osteotómiu) [2, 13].

Zápal stredného ucha

Opakujúce sa zápaly stredného ucha u dojčiat a detí s ACH sa liečia chirurgicky umiestnením tympanostomických trubíc, aby sa zabránilo strate sluchu [2, 13].

Spánkové apnoe a chrápanie

Spánkové štúdie sú indikované u pacientov s chrápaním a/alebo podozrením na spánkové apnoe [2, 13]. Ak sa potvrdí obštrukčné spánkové apnoe, navrhuje sa odoslanie na otolaryngológiu na ďalšie vyšetrenie a prípadnú tonzilektómiu a adenoidektómiu [2].

Spinálna stenóza

V prípade potvrdenia diagnózy sú pacienti manažovaní na neurochirurgii alebo ortopédii [2].

Cervikomedulárna kompresia

U detí s podozrením na kompresiu cervikomedulárneho spojenia je indikované neurochirurgické vyšetrenie [2]. Magnetická rezonancia je uprednostňovanou zobrazovacou metódou [13]. Pacienti s cervikomedulárnou kompresiou by sa mali vyhýbať kontaktným športom, používaniu trampolíny, potápaniu a gymnastickým cvičeniam alebo iným športovým aktivitám, ktoré by mohli kompresiu zhoršiť. U detí, ktoré potrebujú dekompresnú operáciu, sa zvyčajne vykonáva subokcipitálna kraniektómia, ako aj posteriórna C1 a C2 laminektómia [2].

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

DR na základe vstupu od 4 klinických odborníkov so skúsenosťami s manažmentom ACH [5] uvádza, že na Slovensku v súčasnosti nie je dostupná žiadna liečba špecificky indikovaná na liečbu ACH s cieľom zlepšenia výškových parametrov pacientov. Uvádza, že súčasný manažment ACH si vyžaduje zapojenie skúseného multidisciplinárneho tímu počas celého života a na miesto cielenia na príčinu ochorenia sa zameriava skôr na zmiernenie vznikajúcich symptómov a komplikácií [1].

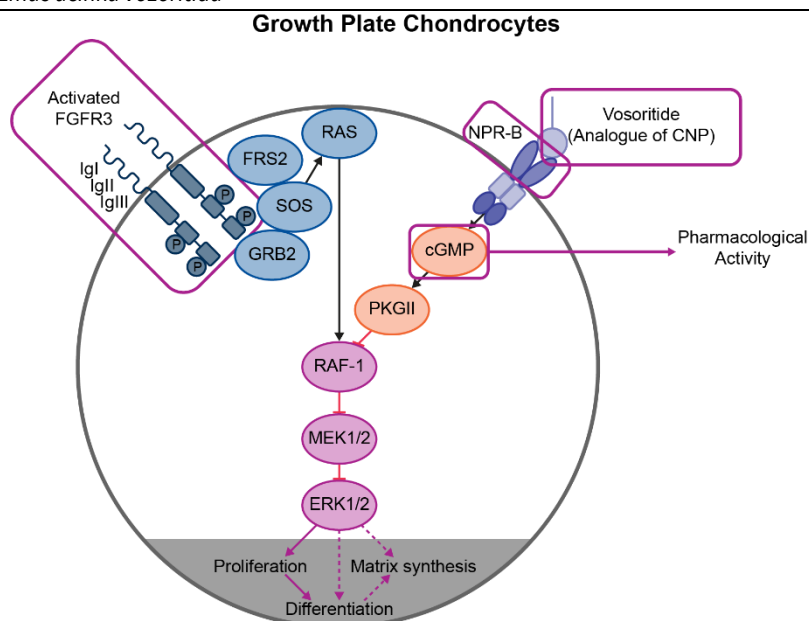
Klinická odborníčka uviedla, že v súčasnosti je na Slovensku možná len symptomatická liečba detí s ACH, kedy sa lekári zameriavajú na liečbu recidivujúcich otitíd v dôsledku zúženia Eustachovej trubice, liečba ortopedických ťažkostí, kyfoslózy, spánkového apnoe.

Zástupca OZ Palčekovia uviedol, že pacienti musia navštevovať široké spektrum špecialistov (endokrinológ, ortopéd, neurológ, fyzioterapeut, otorinolaryngológ, diabetológ a i., viac v časti 9.3), pričom pediater vykonáva len základné vyšetrenia a úkony. Odborné ambulancie má pacient navštevovať minimálne raz za pol roka, v prípade rehabilitácií je nutné absolvovať cvičenie s pracovníkom raz za týždeň, v prípade logopedických komplikácií je potrebné každodenné cvičenie doma a návšteva ambulancie raz za mesiac. OZ poukazuje na skutočnosť, že v súčasnosti neexistuje okrem VOZ iná liečba ACH. Ochorenie vedie k rôznym komplikáciám a zdravotným problémom, ktoré je nutné manažovať. Pacienti užívajú analgetiká na zmiernenie bolesti, antibiotiká, antihistaminiká a kortikoidy na zmiernenie otorinolaryngologických (ORL) infekcií, lieky na tlak a diabetes, opakovane podstupujú operácie a rôzne zobrazovacie vyšetrenia. Ich stav si môže vyžadovať aj rôzne ortopedické pomôcky.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Vozoritid (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 *FGFR3*. Stimuláciou CNP signálnej dráhy (spolu s prirodzene sa vyskytujúcim CNP) má antagonizovať signalizáciu vyvolanú neustále aktivovaným receptorom FGFR3, čím má normalizovať endochondrálnu osifikáciu (Obrázok 3) [1, 2, 15].

Obrázok 3: Mechanizmus účinku vozoritidu



cGMP – cyklický guanozínmonofosfát; CNP – natriuretický peptid typu C; ERK1/2 – kinázy 1 a 2 regulované extracelulárnym signálom; FGFR3 – receptor fibroblastového rastového faktora 3; FRS2 – substrát receptora fibroblastového rastového faktora 2; GRB2 – proteín viazaný na receptor rastového faktora 2; Ig – imunoglobulín; MEK1/2 – mitogénom aktivovaná proteínkináza 1 a 2; NPR-B – natriuretický peptidový receptor typu B; RAF-1 – rýchlo zrýchlený fibrosarkóm 1; RAR – Proto-onkogénny proteín-1; SOS – Son of sevenless

Zdroj: [1]

Vozzogo sa podáva 1x denne ako subkutánna injekcia. Odporúčaná dávka je založená na hmotnosti pacienta (a je približne medzi 15 – 30 µg/kg), pričom vyššia dávka na kg sa dáva najmenším deťom (Tabuľka 2). Dávku možno podať odmernými injekčnými striekačkami s objemom označeným v ml alebo jednotkách (z angl. units, U). Merania odmernými injekčnými striekačkami v jednotkách U sú ekvivalentné ml nasledovným spôsobom: 0,1 ml = 10 U. Liečba týmto liekom sa má ukončiť v prípade potvrdenia, že nie je ďalší rastový potenciál na základe rýchlosti rastu < 1,5 cm/rok a uzavretia epifýz [15]. DR predpokladá dávkovanie podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of product characteristics, SPC) [1].

Tabuľka 2: Odporúčaná objem dennej dávky podľa telesnej hmotnosti pacienta v ml a v jednotkách U

Telesná hmotnosť [kg]	Dávka [mg]	Vozoritid 0,4 mg rozpúšťadlo (voda na injekcie): 0,5 ml koncentrácia: 0,8 mg/ml		Vozoritid 0,56 mg rozpúšťadlo (voda na injekcie): 0,7 ml koncentrácia: 0,8 mg/ml		Vozoritid 1,2 mg rozpúšťadlo (voda na injekcie): 0,6 ml koncentrácia: 2 mg/ml	
		Objem na dennú injekciu					
		ml	Jednotky U	ml	Jednotky U	ml	Jednotky U
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

Zdroj: [1, 15]

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Registrácia lieku Voxzogo (vozoritid) bola Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) odporučená v 08/2021 [16]. Rozšírenie indikácie pre Voxzogo na „Liečba achondroplázie u pacientov vo veku 4 mesiace a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté. Diagnóza achondroplázie má byť potvrdená vhodnými genetickými testami.“ bolo Výborom EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) odporučené v 09/2023 (EMA/410364/2023) [17]. Voxzogo má status lieku určeného na ojedinelé ochorenie podľa EMA (z angl. orphan designation) pre achondropláziu od 24.01.2013 (EU/3/12/1094) [18].

Podľa aktuálneho SPC [15] je liek Voxzogo indikovaný nasledovne:

Liek Voxzogo je indikovaný na liečbu achondroplázie u pacientov vo veku 4 mesiace a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté. Diagnóza achondroplázie má byť potvrdená vhodnými genetickými testami.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Voxzogo nie je zaradený v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal. Podľa dokumentu, ktorý dodal DR, je liečba aktuálne hrazená nad rámec kategorizácie [5].

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko [19, 20]

V Anglicku nie je v predmetnej indikácii Voxzogo hrazený. NICE aktuálne hodnotí liek Voxzogo v indikácii liečby pacientov s achondropláziou vo veku viac ako 4 mesiace, pričom predpokladaný dátum vydania hodnotenia je neznámy.

Česko

- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) vydal hodnotenie k lieku Voxzogo, pričom konanie prebiehalo od 19.10.2022 (spisová značka SUKLS229753/2022). Podľa návrhu SÚKLu má byť liek hrazený nasledovne [21]:

„Vosoritid je hrazen v léčbě achondroplazie u pacientů starších 2 let, jejichž epifýzy nejsou zavřené.

Léčba vosoritidem je zahájena v případě, že jsou splněny následující kritéria:

- Diagnóza achondroplazie je potvrzená molekulárně geneticky
- Pokračující růst (růstové tempo větší než 2 cm/předchozí rok)
- Nepřítomnost dalšího onemocnění ovlivňujícího růst
- Absence menarche u dívek
- Kostní věk menší než 11 let u dívek a menší než 13 let u chlapců (hodnocení dle TW3 RUS)

Pacienti mají být pravidelně sledováni a vyšetřováni nejpozději každých 6 měsíců, kdy má být kontrolována jejich tělesná hmotnost, růst a tělesný vývoj.

Léčba vosoritidem je ukončena v případě

- závažných nežádoucích účinků léčby
- ukončeného růstu (tj. růstová rychlost nižší než 2 cm/rok),
- nedostatečné účinnosti léčby (tj. růstové tempo přesahující střední růstovou rychlost pro daný věk, pohlaví a diagnózu achondroplazie o méně než 1,5 cm/rok za 15 měsíců po zahájení terapie nebo růstové tempo nižší než střední růstová rychlost pro daný věk pacientů s achondroplazií v dalších letech terapie).“

V právoplatnom rozhodnutí z 27.6.2023 boli podmienky úhrady stanovené v súlade s hodnotiacou správou.

- Od 06.09.2023 prebieha konanie k žiadosti o zrušenie výšky a podmienok úhrady (spisová značka SUKLS214947/2023), v ktorej DR nesúhlasí so stanovenou úhradou. SÚKL v hodnotiacej správe navrhuje žiadosť zamietnuť. Konanie bolo zastavené [22].

Spoločné hodnotenie škandinávskych krajín (Fínsko, Nórsko, Švédsko) [23]

- Spoločné hodnotenie lieku Voxzogo (FINOSE) v indikácii liečby pacientov s ACH vo veku od 2 rokov a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté, bolo publikované v 22.9.2023.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 6 292,61 € za všetky tri balenia lieku Voxzogo určené na subkutánne podanie. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne. DR navrhovaná neverejná úhrada ZP za balenie lieku je vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne [1].

Tabuľka 3: DR navrhovaná úhrada lieku Voxzogo

ŠÚKL kód	Názov	Doplnok	Maximálna úhrada zdravotnej poisťovne	Úhrada po aplikovaní neverejnej zľavy
8537D	VOXZOGO® 1,2 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok	plv iol 10x0,6 ml/1,2 mg (liek.inj.skl.)	6 292,61 €	■■■
8536D	VOXZOGO® 0,56 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok	plv iol 10x0,7 ml/0,56 mg (liek.inj.skl.)	6 292,61 €	■■■
8535D	VOXZOGO® 0,4 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok	plv iol 10x0,5 ml/0,4 mg (liek.inj.skl.)	6 292,61 €	■■■

Zdroj: [1]

Vzhľadom na zmenu dane z pridanej hodnoty (DPH) pre lieky na 5 % bola stanovená nová maximálna úhrada zdravotnej poisťovne. Úhrada vychádzajúca z úradne určenej ceny bola určená na 6 006,59 €. Navrhovaná neverejná úhrada vo výške ■■■ € predstavuje ■■■ % zľavu oproti upravenej maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je indikovaná na liečbu achondroplázie u pacientov vo veku 4 mesiacov a starších, ktorých epifyzy nie sú uzavreté. Diagnóza achondroplázie má byť potvrdená vhodnými genetickými testami.

Návrh preskripčného obmedzenia: ENP (detský endokrinológ).“

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC. Podľa DR navrhovaného IO nemá hradená liečba podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba vzoritidom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Podľa klinického odborníka nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor štandard liečby (z angl. Standard of care, SoC) v súlade s DR. Komparátor SoC zahŕňa manažment symptómov a komplikácií spojených s ACH, nakoľko na Slovensku nie je dostupná farmakologická liečba indikovaná na liečbu ACH. Podľa vstupu od 4 klinických odborníkov väčšina pacientov s ACH nedostáva aktívnu liečbu (Tabuľka 4) [5].

Tabuľka 4: Odhadované zastúpenie cieľovej skupiny pacientov s ACH na jednotlivých liečebných stratégiách na Slovensku

Liečebná stratégia	Podiel pacientov
Bez aktívnej liečby ACH (+ SoC)	■■■
Chirurgické riešenie: predĺžovanie kostí (+ SoC)	■■■
Farmakologická liečba rastovým hormónom (+ SoC)	■■■
Farmakologická liečba vzoritidom (+ SoC)	■■■*

ACH – achondroplázia, SoC – stratégia bez aktívnej liečby ACH

*■■■ je vzoritid hradený na základe výnimky zdravotnej poisťovne

Zdroj: [5]

NIHO sa s výberom komparátora stotožňuje. SoC je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity. Zahraničné odporúčania sa rovnako orientujú na komplexný multidisciplinárny prístup k manažmentu komplikácií [2, 13, 14]. Nakoľko na Slovensku nie je kategorizované žiadne liečivo v danej indikácii a ani na výnimky nie sú iné liečebné možnosti uhrádzané, aktuálnou liečbou je SoC. V klinických štúdiách akceptujeme použitie placebo (PLA), ktoré reprezentuje SoC.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO neidentifikovalo žiadne potenciálne vhodné liečivo. V súčasnosti sú však viaceré látky predmetom testovania v klinických skúšaniach [24, 25, 26].

Za relevantný komparátor nepovažujeme chirurgické predĺženie končatín a liečbu rastovými hormónmi. Podľa prieskumu DR nie sú tieto možnosti liečby na Slovensku využívané (Tabuľka 4). Podľa UpToDate a medzinárodného konsenzuálneho vyjadrenia odborníkov je prínos liečby rastovými hormónmi nejasný, podľa UpToDate použitie u pacientov s ACH nie je odporúčané [2, 13]. Chirurgické predlžovanie kostí je považované za kontroverzné [2, 8].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

V skupine pacientov vo veku od 0,5 až < 18 rokov preukázal VOZ prínos v liečbe pacientov s ACH v hodnotenej indikácii v porovnaní so SoC v ukazovateli AGV a HZS. U pacientov vo veku 0 – < 6 mesiacov bol prínos liečby VOZ v porovnaní so SoC preukázaný v ukazovateli HZS a nepreukázaný v AGV. V ukazovateli morbidít pomer segmentov hornej a dolnej časti tela a v ukazovateľoch kvality života nebol prínos preukázaný v ani jednej zo sledovaných vekových skupín. Kvalitu RCT štúdií a komparatívnych analýz považujeme za dostatočnú.

Vzhľadom na dostupnosť komparatívnych analýz s dlhším sledovaním liečby VOZ u pacientov vo veku 0 – < 60 mesiacov (v porovnaní so sledovaním v štúdiu 111-206) nižšie uvádzame aj tieto výsledky. Jedná sa o porovnanie pacientov liečených VOZ a pacientov s prirodzeným priebehom ochorenia (z angl. Achondroplasia Natural History, AchNH), resp. pacientov bez liečby/pacientov na placebe (Obs/Pla) zo štúdií VOZ.

V ukazovateli morbidít **ročná rýchlosť rastu** dosiahli pacienti vo veku 5 až < 18 rokov liečení VOZ v štúdiu 111-301 štatisticky významné zlepšenie oproti pacientom na PLA v priemere o 1,57 cm/rok (95 % CI: 1,22 – 1,93; $p < 0,0001$). V štúdiu 111-206, v ktorej boli sledovaní pacienti vo veku 0 až < 5 rokov, dosiahli [redacted] pacienti v kohorte 1 (vek ≥ 24 až < 60 mesiacov) a [redacted] pacienti v kohortách 2 a 3 (vek ≥ 6 až < 24 mesiacov a vek 0 až < 6 mesiacov). V ukazovateli AGV nemali vzhľadom na dĺžku sledovania komparatívne analýzy pridanú hodnotu. Štatisticky významný prínos VOZ voči AchNH [redacted] preukázaný aj u pacientov vo veku [redacted].

V ukazovateli **z-skóre pre výšku** dosiahli pacienti na VOZ v 111-301 štatisticky významné zlepšenie oproti pacientom na PLA (priemerný rozdiel medzi ramenami 0,28 (0,17 – 0,39; $p < 0,0001$)). V štúdiu 111-206 bolo zaznamenané [redacted] u pacientov v ramene VOZ oproti pacientom v kontrolnom ramene s PLA ([redacted]; [redacted], resp. [redacted]). U pacientov v kohorte 3 ide o [redacted] v sledovanom ukazovateli oproti východiskovej hodnote bez ohľadu na liečbu. Komparatívne analýzy VOZ vs. prirodzený priebeh ochorenia poukázali [redacted] v HZS vo všetkých sledovaných vekových skupinách. U pacientov vo veku 0 – < 24 mesiacov ide o [redacted] v sledovanom ukazovateli v porovnaní s východiskovou hodnotou a to bez ohľadu na liečbu.

V ukazovateli **pomer segmentov hornej a dolnej časti tela** bolo u pacientov na VOZ v štúdiu 111-301 pozorované štatisticky nevýznamné zlepšenie v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene (-0,01 (-0,05 – 0,02; $p = 0,51$)). V štúdiu 111-206 bol u pacientov liečených VOZ v kohortách 1 a 2 pozorovaný štatisticky [redacted] oproti kontrolným ramenám; LSM (kohorta 1) = [redacted]; LSM (kohorta 2) = [redacted] a štatisticky [redacted] oproti pacientom na PLA v kohorte 3; LSM

(kohorta 3) = ██████████. V komparatívnych analýzach pacientov na VOZ v porovnaní s pacientmi bez liečby (Obs/Pla) bolo výsledné ██████████ v ukazovateli pomer segmentov hornej a dolnej časti tela ██████████ vo všetkých sledovaných vekových skupinách.

V oboch RCT štúdiách neboli rozdiely v kvalite života sledovanej viacerými dotazníkmi považované za klinicky významné. V komparatívnych analýzach nebola kvalita života porovnávaná.

U mladších pacientov (0 – < 60 mesiacov) sledovaných v štúdiu 111-206 bola liečba VOZ spájaná s ██████████ výskytom nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (z angl. Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) ako v prípade PLA (██████ % vs. ██████ %). U starších pacientov sledovaných v štúdiu 111-301 bol výskyt TEAE vyrovnaný, kedy sa aspoň 1 udalosť vyskytla u 98 % pacientov v oboch ramenách. Najčastejšie TEAE v oboch RCT boli spojené s podaním injekcie. Reakcia na podanie injekcie (111-301: PLA 48 % vs. VOZ 73 %; 111-206: PLA 40,6 % vs. VOZ 79,1 %), erytrém v mieste vpichu (111-301: PLA 66 % vs. VOZ 68 %; 111-206: PLA 40,6 % vs. VOZ 76,7 %) a opuch v mieste vpichu (111-301: PLA 10 % vs. VOZ 38 %; 111-206: PLA 6,3 % vs. VOZ 18,6 %). Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol nízky v oboch štúdiách, no ██████████ boli pozorované u pacientov v kontrolných ramenách. V komparatívnych analýzach nebola bezpečnosť porovnávaná.

Celkovo považujeme validitu RCT štúdií a komparatívnych analýz za dostatočnú. Neistota plynie z krátkeho sledovania (52 týždňov) pacientov v klinických štúdiách, pričom štúdiám s najdlhším sledovaním (OLE štúdie) chýba kontrolné rameno. Liečba sa má užívať do uzavretia epifýz, čo u pacientov začínajúcich s liečbou pred 1. rokom života môže predstavovať obdobie približne 15 rokov. Riziko skreslenia vyplýva aj z celkového nízkeho počtu pacientov zapojených do RCT a s tým súvisiacim nízkym počtom pacientov zaradených do jednotlivých subpopulácií. Riziko skreslenia zvyšujú aj možné odchýlky v zložení SoC a prísnejšie inklúzne a exklúzne kritériá RCT, ako sú očakávané podmienky liečby v klinickej praxi.

Vzhľadom na nejednoznačný prínos VOZ voči SoC u pacientov vo veku 0 až menej ako 6 mesiacov navrhujeme úpravu IO, podľa ktorého by liečba bola hradená pacientom vo veku minimálne 6 mesiacov.

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized controlled trials, RCT) a ich predĺžené sledovania, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 2 a 3 u pacientov s achondropláziou, u ktorých bol podávaný VOZ alebo SoC, ktorý je v štúdiách reprezentovaný placebo (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Štúdia 111-206 a jej otvorené predĺžené sledovanie (z angl. open-label extension, OLE) 111-208 patria do fázy 2 klinického skúšania [30, 31]. Vzhľadom na absenciu klinických dôkazov vo fáze 3 v rovnakej vekovej skupine a pri dostupnosti kontrolného ramena vyššie uvedené štúdie akceptujeme a reportujeme. Reportujeme 2 štúdie a ich 2 OLE (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Fáza	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03197766	111-301	3	VOZ	PLA	60 (VOZ):61 (PLA)	10/2019
NCT03424018	111-302	3	VOZ	-	119	06/2031*
NCT03583697	111-206	2	VOZ	PLA	32 (VOZ):32 (PLA); 11 (VOZ)**	01/2022
NCT03989947	111-208	2	VOZ	-	73	12/2026*

*predpokladané ukončenie, **64 pacientov bolo randomizovaných na liečbu VOZ alebo PLA; 11 pacientov bolo zaradených do štúdie, aby boli liečení VOZ (tzv. sentineloví pacienti) ešte pred sledovaním randomizovaných pacientov PLA – placebo, VOZ – vozoritid

Zdroj: [1, 27, 28, 29, 30, 31, 32]

DR v žiadosti s jej následným doplnením v odpovedi na výzvu č. 1 zo dňa 11.12.2024 dodal výsledky komparatívnych analýz (longitudinálne a prierezové analýzy) účinnosti VOZ v porovnaní s externými zdrojmi [33, 34]. Jedným z externých zdrojov je štúdia prirodzeného priebehu ochorenia (z angl. Achondroplasia Natural History, AchNH) [35], druhým je skupina pacientov z ramena PLA zo štúdií 111-206 a 111-301 a pacientov z observačnej štúdie 111-901 [36] (Obs/Pla). Kvôli párovaniu pacientov s prirodzeným priebehom s pacientmi na VOZ v longitudinálnych analýzach na základe väčšieho počtu charakteristík (vek, pohlavie, východisková výška a východiskové HZS) [33 (str. 42)] v porovnaní s prierezovými analýzami (vek a pohlavie) [33 (str. 43)] reportujeme iba longitudinálne analýzy. Zároveň uvádzame iba výsledky s najdlhším dostupným sledovaním pacientov (rôzne podľa veku).

Nereportujeme výsledky štúdie 111-202 (NCT02055157) a jej OLE 111-205 (NCT02724228), ktoré DR v žiadosti rovnako predložil, a to z dôvodu dostupnosti dôkazu vyššej kvality v tejto populácii (RCT 111-301 fázy 3 a jej predĺženie). Tieto štúdie sú otvorenými kohortovými štúdiami fázy 2 so zameraním na sledovanie bezpečnosti a tolerovateľnosti rôznych dávok VOZ [37, 38, 39, 40].

Nereportujeme výsledky štúdie 111-209 fázy 2 (NCT04554940), ktorú DR predložil, vzhľadom na nízku kvalitu dôkazu (otvorená, nízky počet pacientov v štúdiu) a sledované klinické ukazovatele. Táto štúdia sa zameriava na pacientov s achondropláziou vo veku 0 – 12 mesiacov so zvýšeným rizikom potreby cervikomedulárnej dekompresie. Primárnym ukazovateľom je bezpečnosť liečby, sekundárne sa sleduje vplyv VOZ na objem foramen magnum [41].

4.2.1 Základná charakteristika štúdií a nepriamych porovnaní

Štúdie 111-301 a 111-206 [1, 13, 42, 43]

Štúdie 111-301 (fáza 3) a 111-206 (fáza 2) sú randomizované, placebom kontrolované, dvojito zaslepené, multicentrické štúdie porovnávajúce účinnosť VOZ voči PLA. V štúdiu 111-301 boli pacienti vo veku 5 až < 18 rokov randomizovaní do ramien v pomere 1:1. V štúdiu 111-206 boli pacienti stratifikovaní podľa veku do 3 kohort (kohorta 1: vek ≥ 24 až < 60 mesiacov; kohorta 2: ≥ 6 až < 24 mesiacov; kohorta 3: vek 0 až < 6 mesiacov). 11 pacientom bol podávaný VOZ bez randomizácie, išlo o tzv. sentinelových pacientov⁸, randomizácia zvyšných pacientov prebehla v pomere 1:1. V intervenčnom ramene v štúdiu 111-301 bola pacientom podávaná dávka 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ subkutánne raz denne. V štúdiu 111-206 denná dávka závisela od veku pacienta – dávku 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dostávali pacienti vo veku 0 – 23 mesiacov, dávku 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dostávali pacienti vo veku 24 – 59 mesiacov. Sponzorom štúdií bola firma BioMarin Pharmaceutical.

OLE štúdie 111-302 a 111-208 [1, 42, 44]

OLE štúdia fázy 3 111-302 je otvoreným pokračujúcim sledovaním štúdie 111-301. OLE štúdia fázy 2 111-208 je otvoreným pokračujúcim sledovaním štúdie 111-206. Pacienti liečení VOZ pokračovali v OLE štúdiách v dávke, ktorú dostávali v krátkodobých štúdiách. V štúdiu 111-208 sa po dovŕšení 2 rokov znížila denná dávka na 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (namiesto 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) subkutánne raz denne. Pacienti v krátkodobých štúdiách zaradení do ramena PLA užívali VOZ v OLE štúdiách rovnako ako pacienti predtým liečení VOZ. Liečba bola pacientom podávaná až do dosiahnutia takmer konečnej výšky dospelého človeka (z angl. near final adult height, NFAH) definovanú podľa rýchlosti rastu < 1,5 cm/rok a dôkazu uzavretia epifýz. Sponzorom štúdií je firma BioMarin Pharmaceutical.

Komparatívne analýzy VOZ vs. externý zdroj prirodzeného priebehu ochorenia [33]

DR ako jednu z príloh žiadosti dodal dokument s komparatívnymi longitudinálnymi a prierezovými analýzami, ktoré porovnávajú účinnosť VOZ v porovnaní s prirodzeným priebehom ochorenia u pacientov mladších ako 60 mesiacov (Obrázok 4). Do jednotlivých analýz vstupujú pacienti rozdelení podľa veku do 3 skupín (0 – < 6 mesiacov, 6 – < 24 mesiacov, 24 – < 60 mesiacov), pre niektoré vekové skupiny sú dostupné analýzy s dlhším sledovaním. Rameno VOZ v analýzach reprezentovali pacienti liečení VOZ v klinickej štúdiu 111-206 (museli dokončiť liečbu) a pacienti, ktorí v 111-206 užívali PLA, no v 111-208 boli liečení VOZ minimálne po dobu 1 roka [33 (str. 41)].

V komparatívnych analýzach bol komparátor reprezentovaný AchNH alebo Obs/Pla. Súbor AchNH predstavoval dáta od celkovo 1 323 pacientov [33 (str. 20, 21)]. Párovací algoritmus zabezpečil porovnanie pacientov z AchNH a pacientov na VOZ, ktorí boli rovnakého pohlavia a podobní vo východiskovom veku, výške a HZS [33 (str. 42, 43)]. Pre Obs/Pla nebol v analýzach využitý žiadny párovací mechanizmus. Dôvodom bolo, že pacienti pochádzali z ramien PLA z klinických štúdií VOZ, a teda bola použitá rovnaká metodika, aká bola použitá v štúdiu 111-206 [33 (str. 43)]. Pre porovnanie efektu liečby VOZ voči AchNH bol použitý ANCOVA model s fixnými efektmi [33 (str. 44)].

⁸ Sentinelovým pacientom v každej kohorte bol podávaný vozoritid s cieľom posúdenia krátkodobej bezpečnosti a farmakokinetiky vozoritidu pred začiatkom randomizácie zvyšku kohorty. Podľa protokolu štúdie mali byť výsledky sentinelových pacientov analyzované oddelene. Akonáhle sentineloví pacienti z kohorty starších pacientov dokončia 12-týždňové užívanie lieku, zhodnotí sa bezpečnosť a farmakokinetické dáta. Následne sa otvorí nasledujúca kohorta mladších pacientov pre mladších sentinelov.

Obrázok 4: Prehľad DR dodaných analýz

Type of Analysis	Age Group for 111-206/208 Vosoritide Analysis Population (months)			Analysis Population for External Control Arm
	≥24-<60	≥6-<24	0-<6	
1-year longitudinal analysis on height Z-score at 1-year follow up between vosoritide group and external control	✓	✓	✓	AchNH ^a
	✓	✓	✓	Obs/Plc ^c
1-year cross-sectional analysis on height Z-score at 1-year follow up between vosoritide group and external control	✓	✓	✓	AchNH ^b
1.5-year longitudinal analysis on height Z-score at 1.5-year follow up between vosoritide group and external control	NA	NA	✓	AchNH ^b
	NA	NA	✓	Obs/Plc ^c
1.5-year cross-sectional analysis on height Z-score at 1.5-year follow up between vosoritide group and external control	NA	NA	✓	AchNH ^b
2-year longitudinal analysis on height Z-score at 2-year follow up between vosoritide group and external control	✓	✓	✓	AchNH ^b
	✓	✓	NA	Obs/Plc ^c
2-year cross-sectional analysis on height Z-score at 2-year follow up between vosoritide group and external control	✓	✓	NA	AchNH ^b
3-year longitudinal analysis on height Z-score at 3-year follow up between vosoritide group and external control	✓	NA	NA	AchNH ^b
	✓	NA	NA	Obs/Plc ^c
3-year cross-sectional analysis on height Z-score at 3-year follow up between vosoritide group and external control	✓	NA	NA	AchNH ^b

^a analýza dostupná aj pre výšku a AGV, ^b analýza dostupná aj pre výšku, ^c analýza dostupná aj pre výšku a pomer segmentov hornej a dolnej časti tela

AchNH – prirodzený priebeh achondroplázie, NA – nedostupná, Obs/Plc – observačné/placebo

Zdroj: [33 (str. 46)]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti. V komparatívnych analýzach nebolo celkové prežívanie rovnako sledované [33].

Morbidita

Ročná rýchlosť rastu (z angl. annualized growth velocity, AGV)

V štúdiách je AGV definovaná ako podiel rozdielu výšok v stojici meraných na konci (dátum 2) a na začiatku sledovaného obdobia (dátum 1) a dĺžky sledovaného obdobia (dátum 2 – dátum 1) vynásobené počtom dní v roku [1, 27, 30]:

$$AGV = \frac{\text{výška v stojici (dátum 2)} - \text{výška v stojici (dátum 1)}}{\text{dĺžka intervalu v dňoch (dátum 2 – dátum 1)}} * 365,25$$

Výsledky pre jednotlivé ramená sú vyjadrené ako absolútna zmena od začiatku sledovania po stanovený dátum. AGV bol primárnym ukazovateľom v 111-301 a 111-302 [27, 29] a sekundárnym v 111-206 a 111-208 [30, 32].

Z-skóre⁹ pre výšku vzhľadom na vek a pohlavie (z angl. height z-score, HZS)

Výsledky pre jednotlivé ramená sú vyjadrené ako absolútna zmena výšky od začiatku sledovania po stanovený dátum. V prípade dlhodobého sledovania v OLE štúdiách pochádzala východisková hodnota u pacientov pokračujúcich na liečbe VOZ z krátkodobej štúdie (VOZ/VOZ). U pacientov, ktorí boli predtým zaradení do PLA (PLA/VOZ) ramena, je východiskovou hodnotou hodnota pozorovaná pred prvým užitím dávky VOZ [1, 45 (str. 5)]. HZS bolo v štúdií 111-301 a 111-302 sekundárnym ukazovateľom [27, 29] a v 111-206 a 111-208 primárnym ukazovateľom [30, 32].

Pomer segmentov hornej a dolnej časti tela

Výsledky pre jednotlivé ramená sú vyjadrené ako absolútna zmena od začiatku sledovania po stanovený dátum [27]. Zníženie v tomto pomere znamená jeho zlepšenie [46]. Pomer (sledovaný ako sekundárny ukazovateľ) je vyrátaný ako podiel výšky v sede a rozdielu medzi výškou v stoji a výškou v sede [30]:

$$\text{pomer segmentov hornej a dolnej časti tela} = \frac{\text{výška v sede}}{\text{výška v stoji} - \text{výška v sede}}$$

Kvalita života

PedsQoL (z angl. The Pediatric Quality of Life Inventory score) je dotazník navrhnutý na meranie kvality života v súvislosti so zdravím u detí a adolescentov. Pacienti alebo ich rodičia hodnotia stav v 4 doménach kvality života (emočné, fyzické a sociálne fungovanie a fungovanie v škole). Dotazník pozostáva z 23 otázok, pričom pacienti opisujú svoj stav pomocou 5-úrovňovej Lickertovej škály¹⁰. Výsledky sú transformované do bodového skóre v rozmedzí 0 – 100, pričom vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života. K dispozícii sú 2 verzie – pre rodiča alebo pre dieťa/adolescenta [47, 48]. Kvalita života bola pomocou PedsQL dotazníka sledovaná v štúdií 111-301, 111-302 a 111-208 [1, 27, 56 (str. 2210) 49 (str. 6)]. Za minimálny klinický významný rozdiel sa považuje 4,4 bodu vo verzii pre dieťa/adolescenta a 4,5 bodu vo verzii, ktorú vyplňajú rodičia [50].

QoLISSY (z angl. The Quality of Life in Short Stature Youth) je dotazník vytvorený pre deti a adolescentov s nízkym vzrastom, ktoré vyplňa priamo dieťa alebo adolescent, dostupná je aj verzia, ktorú vyplňa rodič. Sledujú sa 3 hlavné domény (fyzická, sociálna a emočná) s celkovo 22 otázkami, v doplnkových doménach sa hodnotí vysporiadanie sa so situáciou, postoj k výške a liečba. Verzia pre rodičov obsahuje navyše domény zaoberajúce sa budúcnosťou dieťaťa (5 otázok) a vplyvom ochorenia dieťaťa na rodiča (11 otázok). Opýtaní vyplňajú dotazník v 5-bodovej Lickertovej škále s odpoveďami od vôbec/nikdy po extrémne/vždy. Výsledky sú transformované do bodového skóre v rozmedzí 0 – 100, pričom vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života [51]. Kvalita života bola pomocou QoLISSY dotazníka sledovaná v štúdiách 111-301, 111-302 a 111-208 [1, 27, 29, 49 (str. 6)]. Podľa publikácie Loftus a kol. 2024 nie je pre tento dotazník stanovená hranica klinicky významného rozdielu [52].

WeeFIM-II (z angl. The Pediatric Functional Independence Measure II) je dotazník vytvorený neziskovou spoločnosťou UDSMR (z angl. Uniform Data System for Medical Rehabilitation) na základe bio-psycho-sociálneho modelu zdravotného postihnutia Svetovej zdravotníckej organizácie. Ide o funkčné hodnotenie základných schopností u osôb s neurovývinovým postihnutím. Hodnotí sa celkovo 18 aspektov v troch dimenziách: sebaobsluha, motorické funkcie a poznávanie. Každý aspekt hodnotí lekár na 7-stupňovej škále na základe rozhovoru s rodičmi alebo pozorovania výkonu testovaného. Skórovanie je rozdelené do 2 hlavných prúdov – „závislý“ (vyžaduje pomoc, skóre 0 – 5) alebo „nezávislý“ (samostatný, skóre 6 – 7). Vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života [53]. Kvalita života bola pomocou WeeFIM-II dotazníka sledovaná v štúdiách 111-301, 111-302 a 111-206 [1, 27, 30, 49 (str. 6), 56 (str. 2210)].

⁹ Z-skóre je štatistická miera, ktorá opisuje, či bola hodnota nad alebo pod štandardnou hodnotou. Štandardná hodnota má z-skóre rovné 0. Hodnoty nižšie, resp. vyššie ako 0 označujú hodnoty nižšie, resp. vyššie ako tie štandardné. Ak sa hodnota negatívneho z-skóre zvýši, znamená to, že sa znížil deficit v sledovanom parametre.

¹⁰ Lickertova škála je zložená z výrokov reprezentujúcich mieru súhlasu. V PedsQL je použité nasledovné: „nikdy“ = 100 bodov, „takmer nikdy“ = 75 bodov, „niekedy“ = 50 bodov, „často“ = 25, „takmer vždy“ = 0 bodov.

ITQoL (z angl. Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire) je 97-otázkový dotazník vytvorený na meranie kvality života v aspektoch telesnej, duševnej a sociálnej pohody u detí vo veku 2 mesiace – 5 rokov. Hodnotená je aj kvalita života rodičov/ošetrovateľov [54, 30]. Čím vyššie je dosiahnuté skóre (rozmedzie 0 – 100 bodov), tým je kvalita života vyššia [55]. Kvalita života bola pomocou ITQoL dotazníka sledovaná v štúdiu 111-206 a v 111-208 [30, 49 (str. 6)].

V komparatívnych analýzach nebola kvalita života porovnávaná [33].

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Štúdie 111-301 a 111-206 [27, 30]

Do štúdií boli zaradení pacienti vo veku 5 až menej ako 18 rokov (111-301), resp. 0 až menej ako 60 mesiacov (111-206), ktorí mali geneticky potvrdenú ACH a boli ochotní a schopní vykonať všetky činnosti, ktoré si štúdie vyžadujú. Ďalej museli podstúpiť predliečebné sledovanie rastu v observačnej štúdiu 111-901 aspoň po dobu 6 mesiacov (111-302 aj 111-206 kohorty 1 a 2), resp. predliečebné sledovanie rastu v observačnej štúdiu 111-901 po dobu 3 mesiacov alebo v 111-206 po dobu 3 mesiacov pred začatím liečby (111-206 kohorta 3). U sexuálne aktívnych sa požadovalo používanie vysokoúčinnnej antikoncepcie počas ich participácie v sledovaní (111-301).

Do štúdií nemohli byť zaradení pacienti s hypochondropláziou alebo iným ochorením spôsobujúcim nízky vzrast, pacienti, ktorých zdravotný stav by mohol podľa skúšajúceho lekára narušiť účasť v štúdiu alebo zvyšovať riziko nedodržiavania liečby, a pacienti s prítomnými komorbiditami (napr. kardiovaskulárne ochorenie, diabetes vyžadujúci inzulín, autonómna neuropatia, onkologické ochorenie a i.), predchádzajúcimi úrazmi alebo fraktúrami kostí, so spánkovým apnoe alebo progresívnou cervikomedulárnou kompresiou, ktoré si v budúcnosti môžu vyžadovať chirurgickú intervenciu (111-301), alebo pacienti, ktorí podstúpili cervikomedulárnu chirurgickú dekompresiu (111-206 kohorty 2 a 3). Plánované operačné predĺženie dlhých kostí, užívanie rastových hormónov, anabolických steroidov, kortikosteroidov, či iných experimentálnych liečiv na liečbu ACH bolo rovnako vylučujúcim faktorom.

Pokračujúce štúdie 111-302 a 111-208 [29, 32]

Do OLE štúdií boli zaradení pacienti vo veku minimálne 6 rokov (111-302), resp. 15 mesiacov (111-208), ktorí ukončili sledovanie v krátkodobých štúdiách 111-301, resp. 111-206 a sú ochotní a schopní vykonať všetky činnosti, ktoré si štúdie vyžadujú. Pre zaradenie do štúdie 111-302 sa u pacientiek vo veku od 10 rokov a po menarche vyžadoval negatívny tehotenský test, u sexuálne aktívnych sa požadovalo používanie vysokoúčinnnej antikoncepcie počas ich participácie v štúdiu.

Do štúdií neboli zaradení pacienti, ktorí ukončili užívanie VOZ alebo PLA v krátkodobých štúdiách, tehotné a dojčiacie ženy a ženy plánujúce tehotenstvo, pacienti, ktorí užívali lieky ovplyvňujúce funkciu obličiek alebo vyžadovali iné experimentálne liečivo pred ukončením štúdie. Ďalej do štúdií nemohli byť zaradení pacienti s arytmiou, abnormálnym nálezom na elektrokardiograme (EKG), pacienti, ktorých zdravotný stav by mohol podľa skúšajúceho lekára narušiť účasť v štúdiu alebo zvyšovať riziko nedodržiavania liečby. V štúdiu 111-302 bol vylučujúcim kritériom pre zaradenie dôkaz o zníženej rýchlosti rastu ($< 1,5$ cm/rok) pozorovanej počas minimálne 6 mesiacov a o uzavretí rastových platničiek prostredníctvom röntgenových snímok dolných končatín.

Komparatívne analýzy

Do porovnania mohli byť zapojení pacienti liečení VOZ v 111-206 alebo jej pokračujúcej štúdie 111-208 s aspoň ročným užívaním VOZ [33 (str. 41)]. Pre AchNH boli do porovnania zaradení pacienti s aspoň 3 meraniami výšky (východiskové, pri zbere dát a aspoň 3, resp. 6 mesiacov pred zaradením do štúdie pre stanovenie východiskovej AGV) a s podobnými východiskovými charakteristikami ako pacienti liečení VOZ [33 (str. 42)]. Pre Obs/Pla boli podmienkou zaradenia do porovnania 2 merania výšky (na začiatku sledovania a pri zbere dát). Pacienti nemohli užívať VOZ [33 (str. 43, 44)].

Opis populácie zo štúdií

Pacienti v štúdiu 111-301 a 111-302 neboli delení do kohort [28, 56]. V štúdiu 111-206 boli pacienti rozdelení do 3 kohort podľa veku – kohorta 1 (≥ 24 až < 60 mesiacov), kohorta 2 (≥ 6 až < 24 mesiacov), kohorta 3 (0 až < 6 mesiacov)

Tabuľka 7: Presnosť párovania patientskych charakteristík – longitudinálne analýzy VOZ voči AchNH

1-ročná longitudinálna analýza (pre analýzu AGV)	Vek 0 – < 6 mesiacov	Vek 6 – < 24 mesiacov	Vek 24 – < 60 mesiacov
Počet pacientov (AchNH)	169	201	191
Počet pacientov (VOZ)	11	14	33
Rozdiel vo veku AchNH oproti VOZ [mesiace]			
Priemer (SD)			
Medián			
Rozdiel vo východiskovej výške AchNH oproti VOZ [cm]			
Priemer (SD)			
Medián			
Rozdiel vo východiskovom HZS AchNH oproti VOZ			
Priemer (SD)			
Medián			
Rozdiel vo východiskovej AGV AchNH oproti VOZ [cm/rok]			
Priemer (SD)			
Medián			
	Vek 6 – < 24 mesiacov (2-ročná longitudinálna analýza)	Vek 24 – < 60 mesiacov (3-ročná longitudinálna analýza)	
Počet pacientov (AchNH)	144	46	
Počet pacientov (VOZ)	11	9	
Rozdiel vo veku AchNH oproti VOZ [mesiace]			
Priemer (SD)			
Medián			
Rozdiel vo východiskovej výške AchNH oproti VOZ [cm]			
Priemer (SD)			
Medián			
Rozdiel vo východiskovom HZS AchNH oproti VOZ			
Priemer (SD)			
Medián			
Rozdiel vo východiskovej AGV AchNH oproti VOZ [cm/rok]			
Priemer (SD)			
Medián			

AGV – ročná rýchlosť rastu, AchNH – prirodzený priebeh ochorenia achondroplázia, HZS – z-skóre pre výšku, SD – smerodajná odchýlka, VOZ – vozoritid

Zdroj: [33 (str. 75, 0 – < 6 mesiacov; str. 63, 64, 6 – < 24 mesiacov; str. 50, 24 – < 60 mesiacov), 34 (str. 621, 622, 6 – < 24 mesiacov; str. 553, 554, 24 – < 60 mesiacov)]

4.2.4 Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinických štúdiách boli vykonávané priebežne. V štúdiách 111-301 a 111-206 boli pacienti sledovaní po dobu 52 týždňov, finálne výsledky DR dodal [1, 28, 31]. Po ukončení sledovania v krátkodobých štúdiách mohli pokračovať v dlhodobom sledovaní [1, 31, 45]. V štúdiách 111-302 a 111-208 sú pacienti sledovaní, pokiaľ nedosiahnu NFAH, v 111-302 však maximálne po dobu 5 rokov pri nedosiahnutí NFAH [1, 42, 56]. DR predložil výsledky 111-302 z poslednej priebežnej analýzy s dátumom zberom dát (z angl. data cut-off, DCO) vo februári 2022 pre ukazovatele AGV, HZS a pomer segmentov hornej a dolnej časti tela s najdlhším sledovaním po dobu 260 týždňov (celé obdobie) [56]. Z priebežnej analýzy s DCO v októbri 2019 sú dostupné výsledky kvality života z 111-302 (najdlhšie sledovanie 130 týždňov) [45]. V štúdiu 111-208 boli podľa priebežnej analýzy z januára 2022 sledovaní pacienti maximálne po dobu 182 týždňov, pričom iba pacienti dosiahli takúto dĺžku sledovania [57].

Do longitudinálnych analýz vstupovali dáta od pacientov, ktorí boli liečení VOZ v 111-206 a 111-208 s DCO v januári 2022 [33 (str. 13, 17)]. Komparátorom boli dáta prirodzeného priebehu ochorenia (AchNH) s DCO v novembri 2019 a kombinované dáta pacientov sledovaných v observačnej štúdiu 111-901 s DCO vo februári 2021 a pacientov na PLA v štúdiách 111-301 a 111-206 s DCO v októbri 2019 a v januári 2022 [33 (str. 17)].

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola v relevantných klinických štúdiách a komparatívnych analýzach sledovaná.

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V štúdii 111-301 tvorili úplný súbor pre analýzu účinnosti, tzn. populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) všetci randomizovaní pacienti s informovaným súhlasom [28]. V štúdii 111-206 všetci účastníci štúdie patrili do úplného súboru (z angl. full analysis set, FAS). Išlo o randomizovaných pacientov na PLA a VOZ a sentinelových pacientov na VOZ (n = 11), ktorí boli v štúdii, aby ešte pred randomizáciou dostali VOZ [42 (str. 8)].

Ročná rýchlosť rastu (AGV)

U pacientov vo veku 5 až menej ako 18 rokov bol po 52 týždňoch sledovania v štúdii 111-301 pozorovaný štatisticky významný nárast v AGV v priemere o 1,57 cm ročne (95 % CI: 1,22 – 1,93; p < 0,0001) [28]. V OLE štúdii 111-302 u pacientov liečených iba VOZ (VOZ → VOZ) bol v 26. týždni priemerný rozdiel voči východiskovej hodnote (hodnota stanovená na začiatku štúdie 111-301, ešte pred podaním liečby) na úrovni ■■■ cm/rok. V 208. týždni, kedy sú dostupné výsledky od malého počtu pacientov (8/60), bol priemerný rozdiel v AGV ■■■ cm za rok. U pacientov, ktorí v OLE štúdii začali s liečbou VOZ (v krátkodobom sledovaní v štúdii 111-301; PLA → VOZ), bol v 26. týždni rozdiel voči východiskovej hodnote (meranej pred podaním VOZ v 111-302) na úrovni ■■■ cm/rok. V 208. týždni sú dostupné výsledky od ■■■ (PLA → VOZ) s dostupnými meraniami v oboch časových bodoch; AGV bola na úrovni ■■■ cm/rok [56 (str. 25 – 27)]. U pacientov liečených VOZ v 111-206 bolo po 52 týždňoch sledovania pozorované ■■■ v porovnaní s pacientmi v ramene PLA, so ■■■ rozdielom v ■■■ [31 (str. 142)]. U pacientov v ■■■ a ■■■ užívajúcich VOZ v 111-208 bolo pozorované kontinuálne ■■■ v AGV. Naopak, starší pacienti (24 – < 60 mesiacov a > 60 mesiacov) preukázali po 12- aj 24-mesačnom sledovaní ■■■ v AGV oproti priemernej východiskovej hodnote. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Longitudinálnymi analýzami preukázal VOZ v porovnaní s AchNH ■■■ v ukazovateli AGV naprieč všetkými 3 sledovanými skupinami (o ■■■ cm/rok, vek 0 – < 6 mesiacov; o ■■■ cm/rok, vek 6 – < 24 mesiacov; o ■■■ cm/rok, vek 24 – < 60 mesiacov). U pacientov vo veku viac ako 6 mesiacov do menej ako 60 mesiacov (2 podskupiny) ■■■ (Tabuľka 9).

Tabuľka 8: Výsledky klinických štúdií v ukazovateli morbidita – AGV

111-301					
Priemerná zmena AGV, LSM (95 % CI) [cm/rok] oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 61)		VOZ (n = 60)			
0,13 (-0,18 – 0,45)		1,71 (1,40 – 2,01)	1,57 (1,22 – 1,93; p < 0,0001)		
111-302*					
Priemerná AGV (SD) v danom týždni [cm/rok]			Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI) [cm/rok]		
Východisková hodnota	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T26	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T52	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T78	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T104	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T130	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T156	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T182	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T208	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
111-206 (FAS)					
Kohorta 1					
Priemerná zmena AGV, LSM (95 % CI) [cm/rok] oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 16)		VOZ (n = 19)			
Kohorta 2					
Priemerná zmena AGV, LSM (95 % CI) [cm/rok] oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 8)		VOZ (n = 12)			
Kohorta 3					
Priemerná zmena AGV, LSM (95 % CI) [cm/rok] oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 8)		VOZ (n = 12)			
111-208					
Vek v 1. deň liečby VOZ [mesiace]		0 - < 6	≥ 6 až < 24	≥ 24 až < 60	> 60
Východisková hodnota	Počet pacientov				
	Priemerná AGV (SD) [cm/rok]				
M6	Počet pacientov				
	Priemerná AGV (SD) [cm/rok]				
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom mesiaci (95 % CI) [cm/rok]				
M12	Počet pacientov				

pacienti na PLA (██████████; ██████████, resp. ██████████). U pacientov v kohorte 3 ide o ██████████ v sledovanom ukazovateli bez ohľadu na liečbu [31 (str. 137)]. U pacientov liečených VOZ v 111-208 vo veku viac ako 60 mesiacov došlo k ██████████ v HZS oproti východiskovej hodnote v 104. týždni (██████████) a u pacientov vo veku od 6 do menej ako 60 mesiacov došlo k ██████████ v HZS oproti východiskovej hodnote v 130. týždni. U najmladších pacientov (0 – < 6 mesiacov) dochádza v priebehu sledovania k ██████████ v HZS oproti priemernej východiskovej hodnote. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

U pacientov liečených VOZ vo veku 0 až menej ako 24 mesiacov (dve subpopulácie) výsledky longitudinálnej analýzy po 1,5, resp. 2 rokoch preukázali v porovnaní s východiskovou hodnotou ██████████ v ukazovateli HZS. V porovnaní s prirodzeným priebehom ochorenia (AchNH) a pacientmi liečenými PLA + pozorovanými pred začatím liečby v klinických štúdiách VOZ (Obs) však bolo toto ██████████, pričom rozdiel ██████████ (Tabuľka 11). Pacienti vo veku 24 – < 60 mesiacov na VOZ dosiahli po 3 rokoch liečby ██████████ v priemernom HZS v porovnaní s východiskovými hodnotami HZS. V porovnaní s AchNH bol pozorovaný rozdiel ██████████ bodu a v porovnaní s Obs/Pla rozdiel ██████████ bodu. Výsledky ██████████ (Tabuľka 11).

Tabuľka 10: Výsledky klinických štúdií v ukazovateli morbidita – HZS

111-301				
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	
PLA (n = 61)		VOZ (n = 60)		
-0,01 (-0,10 – 0,09)		0,27 (0,18 – 0,36)	0,28 (0,17 – 0,39; p < 0,0001)	
111-302*, **				
Priemerná HZS (SD) v danom týždni			Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)	
Východisková hodnota	PLA → VOZ (n = ██████████/61)	VOZ → VOZ (n = ██████████/60)	PLA → VOZ (n = ██████████/61)	VOZ → VOZ (n = ██████████/60)
T26	██████████	██████████	██████████	██████████
T52	██████████	██████████	██████████	██████████
T78	██████████	██████████	██████████	██████████
T104	██████████	██████████	██████████	██████████
T130	██████████	██████████	██████████	██████████
T156	██████████	██████████	██████████	██████████
T182	██████████	██████████	██████████	██████████
T208	██████████	██████████	██████████	██████████
111-206 (FAS)				
Kohorta 1				
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	
PLA (n = 16)		VOZ (n = 19)		
██████████		██████████	██████████	
Kohorta 2				
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	
██████████			██████████	

PLA (n = 8)		VOZ (n = 12)			
Kohorta 3					
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote				Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	
PLA (n = 8)		VOZ (n = 12)			
111-208					
Vek v 1. deň liečby VOZ [mesiace]		0 - < 6	≥ 6 až < 24	≥ 24 až < 60	> 60
Východisková hodnota	Počet pacientov				
	Priemerná HZS (SD)				
T52	Počet pacientov				
	Priemerná HZS (SD)				
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)				
T78	Počet pacientov				
	Priemerná HZS (SD)				
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)				
T104	Počet pacientov				
	Priemerná HZS (SD)				
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)				
T130	Počet pacientov				
	Priemerná HZS (SD)				
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)				

*zmena oproti východiskovej hodnote je uvedená iba pre tých pacientov, u ktorých sú k dispozícii merania z oboch časových bodov, **dostupné sú výsledky do 260. týždňa, no vzhľadom na nízky počet pacientov, ktorí dosiahli dané sledovanie od 234. týždňa (n = 1), ich nereportujeme, ***dostupné sú výsledky do 182. týždňa, no vzhľadom na zastúpenie pacientov v 3 zo 4 skupín ich nereportujeme

CI – interval spoľahlivosti, FAS – všetci pacienti (z angl. full analysis set), HZS – z-skóre pre výšku, LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, PLA – placebo, T – týždeň, VOZ – vozoritid

Zdroj: [28, 31 (str. 137), 56 (str. 31– 33), 57 (str. 80)]

Tabuľka 11: Výsledky komparatívnych analýz v ukazovateli morbidita – HZS

Vek 0 – < 6 mesiacov (1,5-ročná longitudinálna analýza)				
	VOZ (n = 6)	AchNH (n = 111)	VOZ (n = 6)	Obs/Pla (n = 6)
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote	■	■	■	■
Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	■		■	
Vek 6 – < 24 mesiacov (2-ročná longitudinálna analýza)				
	VOZ (n = 11)	AchNH (n = 101)	VOZ (n = 11)	Obs/Pla (n = 101)
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote	■	■	■	■
Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	■		■	
Vek 24 – < 60 mesiacov (3-ročná longitudinálna analýza)				
	VOZ (n = 9)	AchNH (n = 46)	VOZ (n = 9)	Obs/Pla (n = 21)
Priemerná zmena HZS, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote	■	■	■	■
Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	■		■	

AchNH – štúdia prirodzeného priebehu achondroplázie, CI – interval spoľahlivosti, HZS – z-skóre pre výšku, LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, Obs/Pla – pozorovaní pacienti bez liečby/pacienti na placebo, VOZ – vozoritida

Zdroj: [33 (str. 81, 83; 0 – < 6 mesiacov), (str. 70, 72; 6 – < 24 mesiacov), (str. 59, 61; 24 – < 60 mesiacov)]

Pomer segmentov hornej a dolnej časti tela

V ukazovateli pomer segmentov hornej a dolnej časti tela bolo u pacientov s ACH liečených VOZ po 52 týždňoch sledovania v štúdiu 111-301 pozorované štatisticky nevýznamné zlepšenie (pokles) v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene (-0,01 (-0,05 – 0,02; p = 0,51)) [28]. U pacientov sledovaných v 111-302 bolo pozorované ■ v tomto ukazovateli oproti východiskovej hodnote v oboch ramenách (■). V 208. týždni bolo pozorované ■ voči východiskovej hodnote v oboch ramenách (■ PLA → VOZ; ■ VOZ → VOZ). Výsledky po dlhšom sledovaní sú však dostupné pre nízky počet pacientov (■ x PLA → VOZ; ■ x VOZ → VOZ). Štatistická významnosť výsledkov nie je reportovaná [56 (str. 41 – 43)]. U mladších pacientov (vek 0 až menej ako 5 rokov) bol pozorovaný štatisticky ■ v pomere segmentov hornej a dolnej časti tela u pacientov liečených VOZ oproti kontrolnému ramenu v kohortách ■ a štatisticky ■ v kohorte ■ [31 (str. 145)]. U všetkých pacientov liečených VOZ v 111-208 bolo pozorované ■ v pomere segmentov hornej a dolnej časti tela. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

V komparatívnych analýzach pacientov na VOZ v porovnaní s pacientmi bez liečby (Obs/Pla) bolo výsledné ■ v ukazovateli pomer segmentov hornej a dolnej časti tela ■ vo všetkých sledovaných vekových skupinách (Tabuľka 13).

Tabuľka 12: Výsledky klinických štúdií v ukazovateli morbidita – pomer segmentov hornej a dolnej časti tela

111-301					
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 61)		VOZ (n = 60)			
-0,02 (-0,05 - 0,01)		-0,03 (-0,06 - 0,00)	-0,01 (-0,05 - 0,02; p = 0,51)		
111-302*, **					
Priemerná hodnota pomeru (SD) v danom týždni			Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)		
Východisková hodnota	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	PLA → VOZ (n = /61)	VOZ → VOZ (n = /60)	
T26					
T52					
T78					
T104					
T130					
T156					
T182					
T208					
111-206 (FAS)					
Kohorta 1					
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 16)		VOZ (n = 19)			
Kohorta 2					
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 8)		VOZ (n = 12)			
Kohorta 3					
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote			Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]		
PLA (n = 8)		VOZ (n = 12)			
111-208					
Vek 1. deň liečby VOZ [mesiace]		0 - < 6	≥ 6 až < 24	≥ 24 až < 60	> 60
Východisková hodnota	Počet pacientov				
	Priemerná hodnota (SD)				
T52	Počet pacientov				
	Priemerná hodnota (SD)				

	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)	■	■	■	■
T78	Počet pacientov	■	■	■	■
	Priemerná hodnota (SD)	■	■	■	■
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)	■	■	■	■
T104	Počet pacientov	■	■	■	■
	Priemerná hodnota (SD)	■	■	■	■
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)	■	■	■	■
T130	Počet pacientov	■	■	■	■
	Priemerná hodnota (SD)	■	■	■	■
	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty v danom týždni (95 % CI)	■	■	■	■

*zmena oproti východiskovej hodnote je uvedená iba pre tých pacientov, u ktorých sú k dispozícii merania z oboch časových bodov, **dostupné sú výsledky do 260. týždňa, no vzhľadom na nízky počet pacientov, ktorí dosiahli dané sledovanie od 234. týždňa (n = 1), ich nereportujeme

CI – interval spoľahlivosti, FAS – všetci pacienti (z angl. full analysis set), LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, M – mesiac, PLA – placebo, VOZ – vozoritid

Zdroj: [28, 31 (str. 145), 56 (str. 41 – 43), 57 (str. 93)]

Tabuľka 13: Výsledky komparatívnych analýz v ukazovateli morbidita – pomer segmentov hornej a dolnej časti tela

Vek 0 – < 6 mesiacov (1,5-ročná analýza)	VOZ (n = 6)	Obs/Pla (n = 6)
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote	■	■
Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	■	
Vek 6 – < 24 mesiacov (2-ročná analýza)	VOZ (n = 11)	Obs/Pla (n = 17)
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote	■	■
Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	■	
Vek 24 – < 60 mesiacov (3-ročná analýza)	VOZ (n = 8)	Obs/Pla (n = 21)
Priemerná zmena v pomere, LSM (95 % CI) oproti východiskovej hodnote	■	■
Priemerný rozdiel medzi ramenami [% LSM (95 % CI; p-hodnota)]	■	

CI – interval spoľahlivosti, LSM – priemer zistený metódou najmenších štvorcov, Obs/Pla – pozorovaní pacienti bez liečby/pacienti na placebo, VOZ – vozoritid

Zdroj: [34 (str. 313; 0 – < 6 mesiacov), (str. 321; 6 – < 24 mesiacov), (str. 327; 24 – < 60 mesiacov)]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života podľa dotazníkov PedsQL, QoLISSY, WeeFIM-II a ITQoL

V štúdiu 111-301 nebola pozorovaná klinicky významná zmena v kvalite života sledovanej pomocou dotazníkov PedsQL, QoLISSY a WeeFIM-II u pacientov na VOZ oproti pacientom v kontrolnom ramene (Tabuľka 14) [28, 28 suppl. (str. 22 – 26)]. ■■■■■ v priebežných výsledkoch z OLE 111-302 s DCO v októbri 2019, kedy pacienti na VOZ pôvodne liečení PLA v 111-301 majú v ■■■■ týždni ■■■■■ kvalitu života v porovnaní s pacientmi liečení iba VOZ a to podľa výsledkov všetkých dotazníkov (Obrázok 5, Obrázok 6, Obrázok 7) [42]. V štúdiu 111-206 bola zmena kvality života v 52. týždni oproti východiskovej hodnote meraná pomocou ITQoL u kohorty 1 ■■■■■. V kohorte 2 došlo u pacientov na VOZ k ■■■■■ kvality života a v kohorte 3 k ■■■■■ kvality života oproti kontrolnej skupine. Vo WeeFIM-II preukázal VOZ ■■■■■ kvality života v porovnaní s PLA (Tabuľka 14) [30]. Rozdiely pozorované medzi pacientmi na liečbe VOZ a PLA však nie sú považované za klinicky významné [43]. U pacientov zo štúdie 111-208 nie sú výsledky kvality života dostupné [1, 57].

Tabuľka 14: Zmena v kvalite života pozorovaná v krátkodobých štúdiách v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám

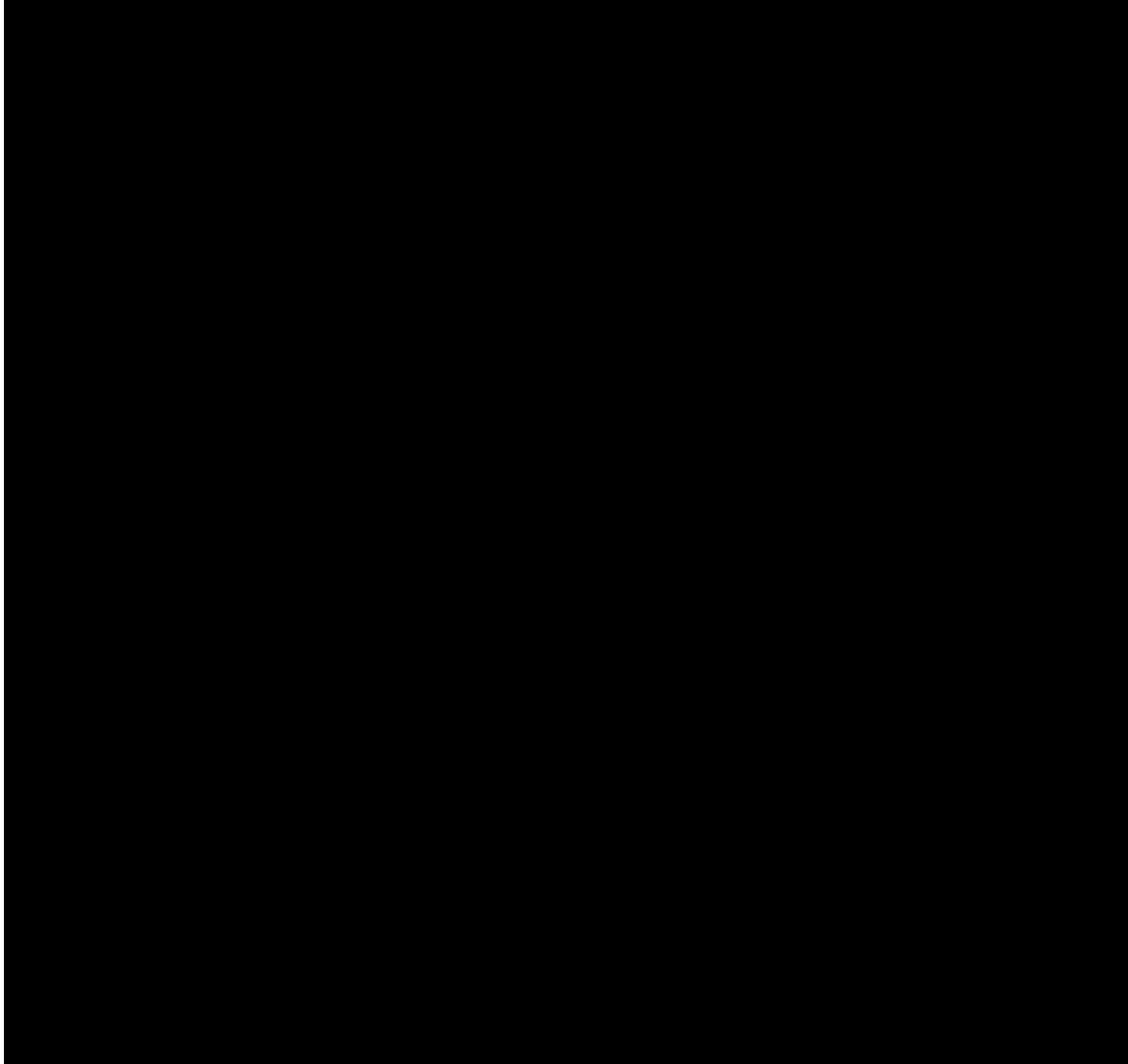
111-301						
PedsQL	Hlásené opatrovateľom		Hlásené pacientom*			
	Placebo (n = 61)	Vozoritid (N = 60)	Placebo (n = 61)	Vozoritid (n = 60)		
Priemerná zmena v celkovom skóre IQR (25. – 75. percentil)	2,96 (-5,43 – 9,78)	-0,54 (-7,61 – 7,62)	0 (-10,87 – 6,52)	1,09 (-6,68 – 8,70)		
QoLISSY	Hlásené opatrovateľom		Hlásené pacientom*			
	Placebo (n = 61)	Vozoritid (n = 60)	Placebo (n = 61)	Vozoritid (N = 60)		
Priemerná zmena v celkovom skóre IQR (25. – 75. percentil)	1,22 (-3,82 – 11,64)	-1,73 (-6,94 – 7,29)	1,39 (-7,64 – 9,38)	0,69 (-4,17 – 8,34)		
WeeFIM-II	Placebo (n = 59)		Vozoritid (n = 54)			
Priemerná zmena v celkovom skóre (SD)	1,86 (10,03)		2,31 (8,01)			
111-206						
WeeFIM-II**	Kohorta 1		Kohorta 2			
	VOZ (n = ■/19)	PLA (n = ■/16)	VOZ (n = ■/12)	PLA (n = ■/8)		
Priemerná zmena v celkovom skóre (SD)***	■	■	■	■		
ITQoL	Kohorta 1		Kohorta 2		Kohorta 3	
	VOZ (n = ■/19)	PLA (n = ■/16)	VOZ (n = ■/12)	PLA (n = ■/8)	VOZ (n = ■/12)	PLA (n = ■/8)
Priemerná zmena v celkovom skóre (SD)***	■	■	■	■	■	■

*pacienti vo veku 8 a viac rokov, **merané u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších, ***počítané u pacientov, ktorí podstúpili merania v oboch časových bodoch

IQR – medzikvartilové rozpätie, PLA – placebo, SD – smerodajná odchýlka, VOZ - vozoritid

Zdroj: [1, 28 suppl. (str. 22 – 26), 3130 (str. 157, 159)]

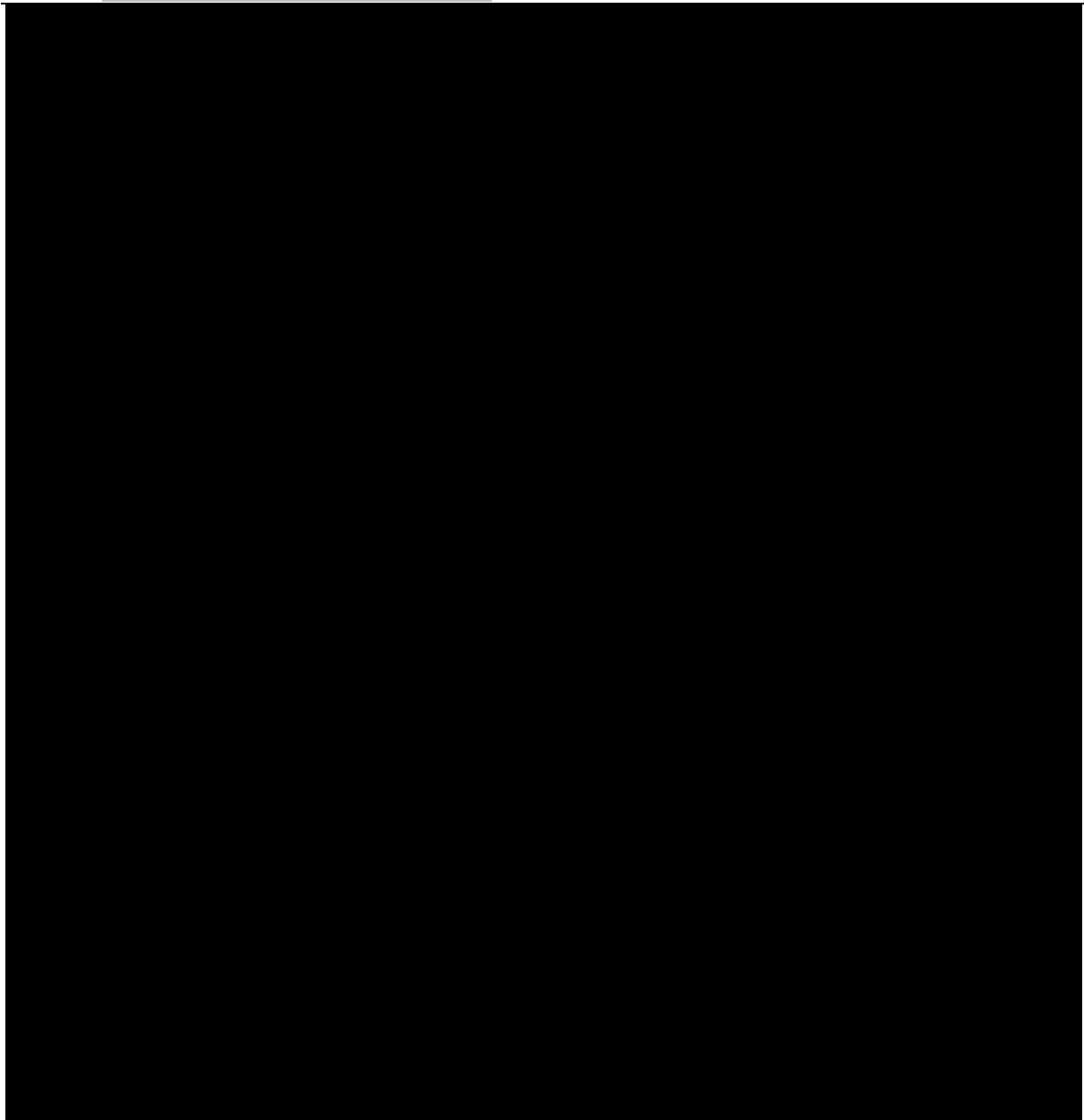
Obrázok 5: Kvalita života v štúdiu 111-302 podľa PedsQL



A – hlásené opatrovateľom, B – hlásené pacientom
BMN 111 – vozoritid

Zdroj: [42 (str. 404, 410)]

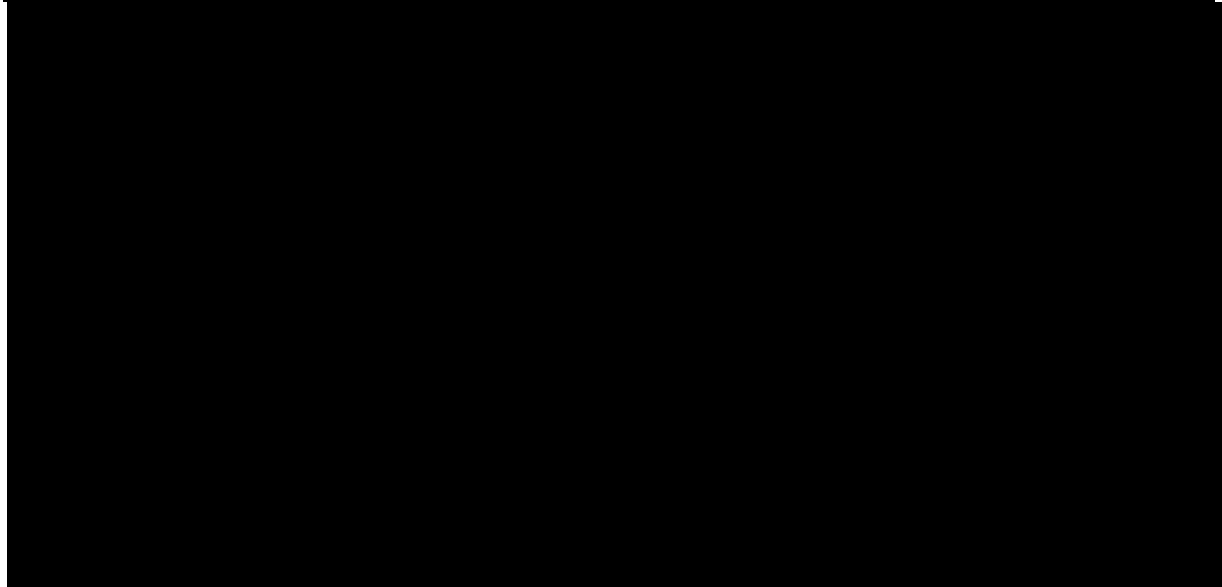
Obrázok 6: Kvalita života v štúdiu 111-302 podľa QoLISSY



A - hlásené opatrovateľom, B - hlásené pacientom
BMN 111 - vozoritid

Zdroj: [42 (str. 418, 424)]

Obrázok 7: Kvalita života v štúdiu 111-302 podľa WeeFIM-II



BMN 111 – vozoritid

Zdroj: [42 (str. 428)]

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Komparatívna bezpečnosť VOZ voči PLA bola hodnotená na základe RCT fázy 3 111-301 a fázy 2 111-206, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby alebo PLA (111-301, n = 121 a 111-206, n = 75) [1, 28, 31]. V OLE štúdiách s dlhším sledovaním pacientov liečených VOZ sme nepozorovali zvýšený výskyt nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE) z krátkodobého sledovania alebo iných AE, ktoré sa v krátkodobých štúdiách nevyskytli [45 (str. 137, 138), 57 (str. 108)]. V komparatívnej analýze voči externej kontrole nebola bezpečnosť porovnávaná.

Hodnotený ukazovateľ

Percentuálny podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami vyskytujúcimi sa počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs), so závažnými nežiaducimi udalosťami (z angl. Serious Adverse Events, SAEs), s udalosťami osobitného záujmu (z angl. Events of Special Interest, EOSI) a s TEAEs vedúcimi k prerušeniu liečby.

TEAE boli definované ako akékoľvek AE, ktoré sa po podávaní liečby novo objavili, zvýšila sa ich frekvencia, alebo sa zhoršila závažnosť. Závažnosť bola odstupňovaná na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) verzia 4 [28 suppl. (str. 276)].

SAE boli definované ako závažné AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekársky alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov [28 suppl. (str. 114, 115)].

EOSI boli definované ako AE, ktoré bolo nutné hlásiť do 24h od zistenia bez ohľadu na závažnosť alebo príčinu. Jedná sa o zlomeniny, avaskulárnu nekrózu alebo osteonekrózu, či o skĺznutie hlavnej epifýzy stehennej kosti¹¹ (z angl. Slipped Capital Femoral Epiphysis, SCFE) [28 suppl. (str. 115)].

¹¹ K SCFE dochádza pri zlomenine lokalizovanej v rastovej platničke, čo má za následok posun epifýzy na stehennej kosti.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výskyt TEAE, SAE a EOSI v štúdiu 111-301 po 52 týždňoch sledovania je uvedený nižšie (Obrázok 8) [28]:

- Aspoň jedna TEAE sa vyskytla u 98 % pacientov v oboch ramenách.
- Najčastejšími TEAE bola reakcia na podanie injekcie (PLA 48 % vs. VOZ 73 %), erytrém v mieste vpichu (PLA 66 % vs. VOZ 68 %) a opuch v mieste vpichu (PLA 10 % vs. VOZ 38 %).
- EOSI (zlomenina) sa vyskytla iba u jedného pacienta (pacient v ramene VOZ).
- SAE sa vyskytli u 7 % účastníkov v ramene PLA a u 5 % účastníkov v ramene VOZ.
- Sledovanie v 111-301 ukončilo 119 zo 121 pacientov, ktorí pokračovali v sledovaní v OLE štúdiu 111-302. 1 pacient odvolal informovaný súhlas a 1 pacient ukončil liečbu kvôli strachu z injekcií. Oba boli zaradení do ramena VOZ [28].

Výskyt TEAE, SAE a EOSI v štúdiu 111-206 po 52 týždňoch sledovania je uvedený nižšie (Obrázok 9, Obrázok 10, Tabuľka 15) [31]:

- Aspoň jedna TEAE sa vyskytla u ■■■ % pacientov liečených VOZ a u ■■■ % pacientov na PLA [31 (str. 191)].
- Najčastejšími TEAE bola reakcia na podanie injekcie (PLA 40,6 % vs. VOZ 79,1 %), erytrém v mieste vpichu (PLA 40,6 % vs. VOZ 76,7 %) a opuch v mieste vpichu (PLA 6,3 % vs. VOZ 18,6 %) [31, 43].
- EOSI (zlomenina) sa vyskytla u ■■■ na VOZ aj v ramene PLA.
- SAE sa vyskytli u ■■■ % účastníkov v ramene PLA a u ■■■ % všetkých pacientov liečených VOZ.
- Sledovanie v 111-206 ukončilo dokopy ■■■ zo 75 pacientov; ■■■ x stiahnutie informovaného súhlasu ■■■ a ■■■ x úmrtie z dôvodu výskytu nežiaducej udalosti - ■■■ [31 (str. 111)].

Do DCO vo februári 2022 ukončilo sledovanie v štúdiu 111-302 celkovo ■■■ pacientov. ■■■ pacienti z ramena PLA → VOZ aj z ramena VOZ → VOZ ukončili liečbu stiahnutím informovaného súhlasu. ■■■ pacienti z ramena PLA → VOZ ukončili liečbu z dôvodu dosiahnutia NFAH [56 (str. 58)]. Počas sledovania do januára 2022 ■■■ v štúdiu 111-208 ■■■ [57 (str. 145)]. ■■■ liečbu kvôli AE [57 (str. 161)] ■■■ [57 (str. 67)].

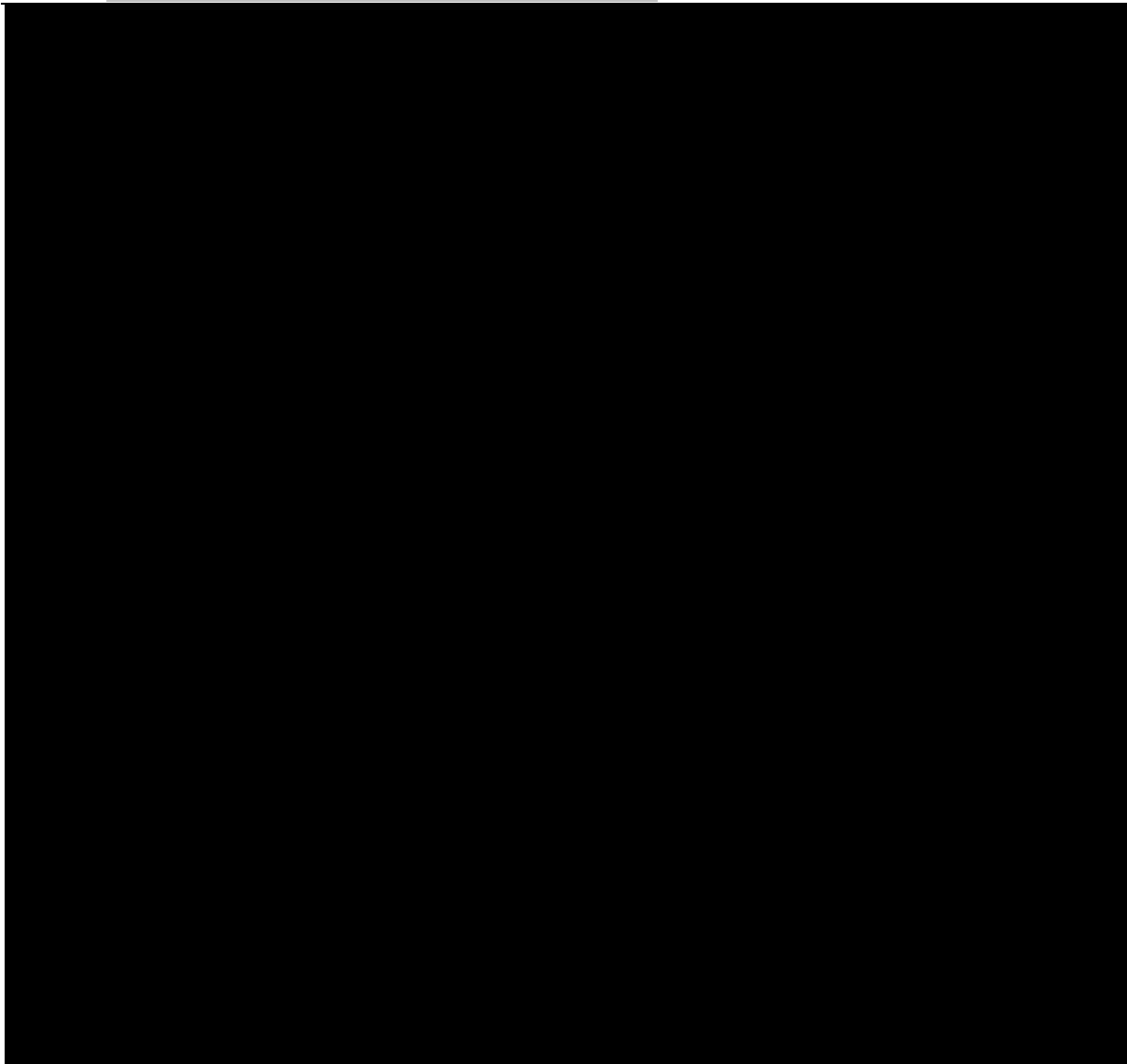
Obrázok 8: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-301 (TEAE s incidenciou $\geq 5\%$ v aspoň jednom z ramien, SAE a EOSI)

	Placebo (n=61)		15 µg/kg vosoritide (n=60)	
	Incidence*	Event rate†	Incidence*	Event rate†
Total treatment exposure, person-years	..	60·93	..	57·99
Patients with event of special interest				
Fractures	0	0	1 (2%)	1 (0·02)
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0	0
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0	0
Patients with any serious adverse event				
Influenza	0	0	1 (2%)	1 (0·02)
Appendicitis	1 (2%)	1 (0·02)	0	0
Radius fracture	0	0	1 (2%)	1 (0·02)
Adenoidal hypertrophy	1 (2%)	1 (0·02)	1 (2%)	1 (0·02)
Sleep apnoea syndrome	0	0	1 (2%)	1 (0·02)
Dyspnoea	1 (2%)	1 (0·02)	0	0
Intracranial pressure increased	1 (2%)	1 (0·02)	0	0
Spinal cord compression	1 (2%)	1 (0·02)	0	0
Patients with any adverse event				
Injection site reaction	29 (48%)	229 (3·8)	44 (73%)	2280 (39·3)
Injection site erythema	40 (66%)	1215 (19·9)	41 (68%)	3987 (68·7)
Injection site swelling	6 (10%)	53 (0·9)	23 (38%)	322 (5·6)
Nasopharyngitis	18 (30%)	29 (0·5)	16 (27%)	26 (0·4)
Vomiting	12 (20%)	16 (0·3)	16 (27%)	25 (0·4)
Headache	16 (26%)	30 (0·5)	14 (23%)	23 (0·4)
Pyrexia	13 (21%)	22 (0·4)	10 (17%)	11 (0·2)
Arthralgia	4 (7%)	7 (0·1)	9 (15%)	11 (0·2)
Injection site urticaria	2 (3%)	5 (0·1)	8 (13%)	71 (1·2)
Upper respiratory tract infection	10 (16%)	12 (0·2)	8 (13%)	8 (0·1)
Blood pressure decreased	3 (5%)	3 (0·05)	7 (12%)	10 (0·2)
Cough	8 (13%)	10 (0·2)	7 (12%)	8 (0·1)
Diarrhoea	2 (3%)	2 (0·03)	6 (10%)	8 (0·1)
Ear infection	6 (10%)	6 (0·1)	6 (10%)	8 (0·1)
Ear pain	3 (5%)	3 (0·05)	6 (10%)	11 (0·2)
Influenza	3 (5%)	3 (0·05)	6 (10%)	8 (0·1)
Oropharyngeal pain	4 (7%)	4 (0·1)	6 (10%)	13 (0·2)
Otitis media	6 (10%)	9 (0·1)	6 (10%)	7 (0·1)

*na 1 pacienta je udalosť zarátaná iba raz aj v prípade viacnásobného výskytu, †v prípade viacnásobného výskytu 1 udalosti u 1 pacienta sú zarátané všetky

Zdroj: [28]

Obrázok 9: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-206 (incidencia SAE)



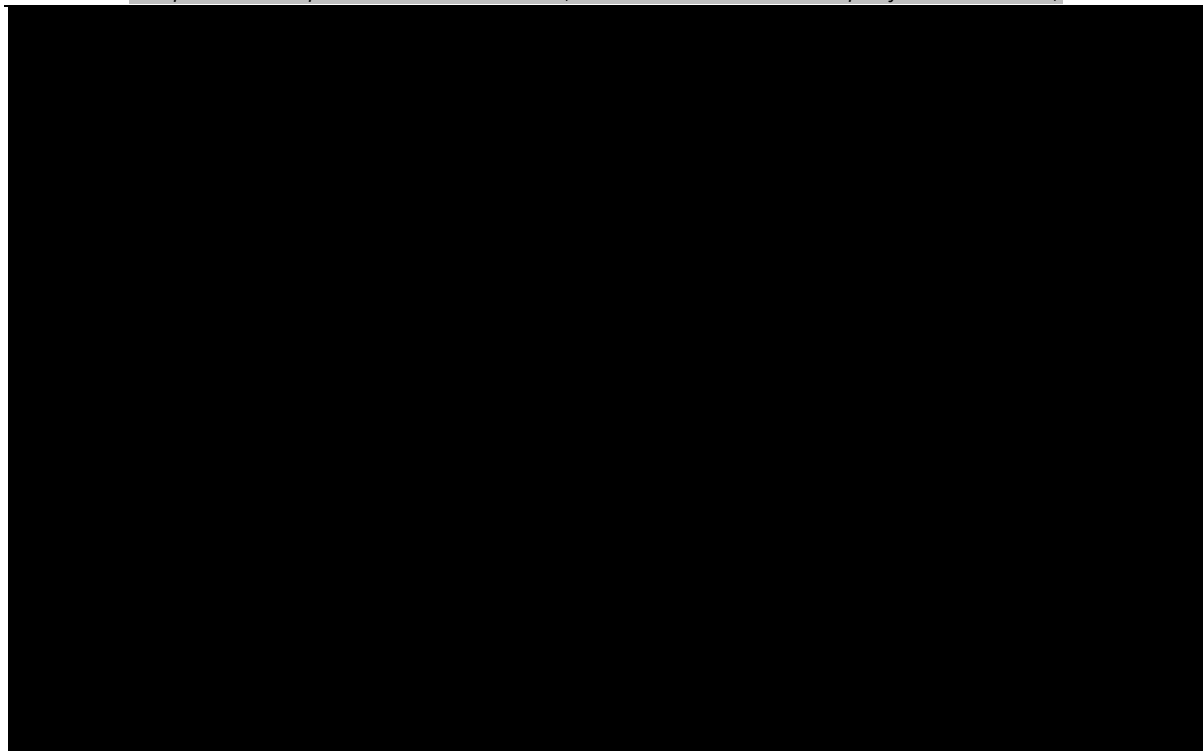
^a na 1 pacienta je udalosť zarátaná iba raz aj v prípade viacnásobného výskytu

Zdroj: [31 (str. 205)]

Tabuľka 15: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-206 (incidencia EOSI)

	Sentineloví pacienti VOZ (n = 11)	Randomizovaní pacienti		Všetci VOZ (n = 43)
		VOZ (n = 32)	PLA (n = 32)	
Zlomeniny, n (%)				
Skĺznutie hlavnej epifýzy stehennej kosti, n (%)				
Avaskulárna nekróza alebo osteonekróza, n (%)				

Zdroj: [31 (str. 215, 216)]

Obrázok 10: Komparatívna bezpečnosť zo štúdie 111-206 (TEAE s incidenciou $\geq 5\%$ v aspoň jednom z ramien)

^a na 1 pacienta je udalosť zarátaná iba raz aj v prípade viacnásobného výskytu, ^b v prípade viacnásobného výskytu 1 udalosti u 1 pacienta sú zarátané všetky

Zdroj: [31 (str. 192, 193)]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Liek Voxzogo je predmetom ďalšieho monitorovania EMA [16].

Liek Voxzogo je určený len na jednorazové subkutánne použitie. Po riadnom zaškolení v technike prípravy a podávania subkutánnej injekcie a v rozpoznaní príznakov zníženého tlaku a jeho manažmentu si pacient môže podávať injekcie sám alebo mu ich môže podávať opatrovateľ. Tento liek sa musí podať do 3 hodín po rekonštitúcii. Miesta pre subkutánne podanie injekcie je nutné striedať, rovnaké miesto podania injekcie sa nemá používať dva po sebe nasledujúce dni. Liek Voxzogo sa nemá podávať v miestach, ktoré sú červené, opuchnuté alebo citlivé. S cieľom znížiť riziko možného zníženia krvného tlaku a súvisiacich príznakov (závraty, únava a/alebo nevoľnosť) majú byť pacienti v čase podanie injekcie dostatočne hydratovaní. Odporúča sa, aby pacienti približne 30 minút pred podaním injekcie zjedli ľahké jedlo a vypili primerané množstvo tekutiny. Z dôvodu možného spôsobenia prechodného zníženia krvného tlaku sa odporúča aspoň 60 minút po podaní neviešť motorové vozidlo, bicykel ani obsluhovať stroje [15].

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia 111-301

Randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú klinickú štúdiu fázy 3 111-301 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie VOZ voči štandardu liečby, ktorý v štúdiu reprezentuje PLA. Pri hodnotení validity tejto štúdie sme vychádzali z hodnotenia nemeckej agentúry (z nem. Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA) [58] a hodnotenia EMA [59]. Diskusiu k internej validite uvádzame v bodoch nižšie:

- Pacienti boli v štúdiu sledovaní po dobu 52 týždňov. Výsledky získané pri tak krátkom sledovaní považujeme za limitované v kontexte viacročného užívania lieku v klinickej praxi. Počas krátkeho sledovania v štúdiu sa nepreukázal prínos v kvalite života napriek predpokladu odborníkov o zlepšení

v tomto ukazovateli [23 (str. 32)]. Otázkou preto zostáva vhodnosť zvolenia ukazovateľov štúdie a zvolenej dĺžky sledovania.

- K protokolu štúdie boli vypracované 4 dodatky. V dodatku č. 2 bol horný vekový limit pre zaradenie do štúdie upravený z menej ako 15 rokov na menej ako 18 rokov. V dodatku č. 3 bolo jedno z exkluzívnych kritérií upravené, aby zahŕňalo dôkaz o spomalení rastu (AGV < 1,5 cm/rok) potvrdené po minimálne 6-mesačnom sledovaní [59 (str. 109, 110)]. Vplyv zmien v protokole počas trvania štúdie na randomizáciu pacientov nie je známy. V charakteristikách pacientov v rámci konkurenčných ramien neboli zistené závažné odchýlky. Do ramena VOZ však boli zaradení mladší pacienti (8,35 roka vs. 9,06 roka), s vyššou hodnotou východiskovej AGV (4,26 vs. 4,06 cm/rok), no s nižším vzrastom (100,2 cm vs. 102,94 cm) ako pacienti v ramene PLA [28].
- V originálnom protokole bola randomizácia plánovaná podľa veku (≥ 11 rokov, < 11 rokov) a pohlavia. V dodatku 2 bola randomizácia upravená – pacienti boli do ramien delení podľa Tannerovho¹² štádia (štádium I alebo štádium > I, pričom nie viac ako 20 % subjektov v štádiu > I) a pohlavia (približne 50 % zastúpenie oboch pohlaví, nie však vyššie ako 55 %). Podľa pôvodnej randomizácie boli do štúdie zaradení iba 2 pacienti [59 (str. 106)].
- Prebehlo štatistické testovanie hypotézy [59 (str. 107)]. Výsledky boli analyzované s vhodnými štatistickými metódami. Za výsledok v prospech VOZ bola považovaný rozdiel s hladinou štatistickej významnosti < 0,05 [59 (str. 107)]. p-hodnota však nie je uvedená pri ukazovateľoch kvality života. Absencia tejto hodnoty prináša neistotu v štatistických výstupoch.

Celkovo GBA konštatoval nízke celkové riziko skreslenia [58 (str. 5)].

Klinická štúdia 111-206

Randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú klinickú štúdiu fázy 2 111-206 považujeme za dostatočnú pre analýzu prínosu kombinácie VOZ voči štandardu liečby, ktorý v štúdiu reprezentuje PLA. Pri hodnotení validity tejto štúdie sme vychádzali z hodnotení EMA [59, 60]. Diskusiu k internej validite uvádzame v bodoch nižšie:

- CHMP-EMA označil dáta získané po 52 týždňoch sledovania za limitované [60 (str. 56)]. VOZ sa má užívať až do zastavenia rastu, t. j. v horizonte niekoľkých rokov. Počas krátkeho sledovania v štúdiu sa nepreukázal prínos v kvalite života napriek predpokladu odborníkov o zlepšení v tomto ukazovateli [23 (str. 32)]. Otázkou preto zostáva vhodnosť zvolenia ukazovateľov štúdie a zvolenej dĺžky sledovania.
- Pred naberaním pacientov neboli vykonané žiadne formálne výpočty pre stanovenie optimálnej veľkosti sledovanej populácie. Arbitrárne bolo zvolené sledovanie približne 70 pacientov a považovalo sa to za dostatočný počet [59 (str. 126)].
- V štúdiu bolo zapojených celkovo 11 sentinelových pacientov, ktorí dostali VOZ v nezaslepenom sledovaní (Tabuľka 5). Nie je jasné, ako boli títo sentineloví pacienti vybraní. Ostatní pacienti boli randomizovaní do ramena VOZ alebo PLA v 3 kohortách podľa veku. Randomizačné schéma bola vytvorená externým dodávateľom, čo zaručovalo aj zaslepenie personálu [59 (str. 126)].
- Nízky počet pacientov v jednotlivých kohortách zvyšuje riziko skreslenia v získaných výsledkoch.
- Charakteristiky randomizovaných pacientov boli vyvážené, neboli zistené závažné rozdiely (Tabuľka 6).

OLE štúdie 111-302 a 111-208

OLE štúdie 111-302 a 111-208 sú otvorenými pokračovaniami randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií 111-301 a 111-206. Za hlavnú limitáciu štúdií považujeme absenciu kontrolného ramena a nedostupnosť dát priamo porovnávajúcich hodnotenú liečbu s PLA. V ramenách sú zahrnutí pacienti v krátkodobých štúdiách liečeni VOZ alebo PLA, no v OLE pokračujú liečbou VOZ. Výsledky 111-302, ktoré sú predĺžením RCT, boli reportované samostatne podľa ramena z pivotnej štúdie, čo eliminuje skreslenie vyplývajúce z predchádzajúcej liečby (VOZ alebo PLA). Naopak, výsledky v 111-208 boli reportované spolu bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu. Pri nezaslepenom dizajne štúdií je prítomné riziko skreslenia pri hodnotení kvality života z dôvodu vedomosti.

¹² Tannerova stupnica je 5-stupňová stupnica telesného vývoja detí, mladistvých a dospelých založená na hodnotení primárnych a sekundárnych pohlavných znakov. Stupeň 1 značí predpubertálnu formu a stupeň 5 kompletnú fyzickú maturáciu.

Klinická štúdia 111-202 a jej OLE 111-205

Tieto štúdie (fáza 2) neboli zahrnuté do hodnotenia kvôli nižšiemu postaveniu v hierarchii dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (z angl. Evidence based medicine, EBM) oproti štúdiám fázy 3 111-301 a 111-302. Štúdie sledujú populáciu vo veku 5 – 14 rokov [37], resp. 7 rokov a starších [39]. Takíto pacienti spadajú aj do sledovania v štúdiách fázy 3 [27, 29].

Klinická štúdia 111-209

Štúdiu fázy 2 nereportujeme z dôvodu nízkej internej validity vyplývajúcej z nízkej kvality dôkazu (otvorený dizajn, nízky počet pacientov v štúdií) a nesplnenie PICO vzhľadom na sledované ukazovatele [41].

Komparatívne longitudinálne analýzy

Interná validita komparatívnych analýz sa nevyrovná internej validite vyššie opísanej RCT 111-206, ide o nižšiu kvalitu dôkazu. Komparatívne analýzy však porovnávajú dáta pacientov na liečbe VOZ s pacientmi s ACH bez liečby pri dlhšom sledovaní, ako je tomu v opisovanej RCT, kde bol [REDACTED]. Preto ich výsledky považujeme v populácii pacientov s ACH vo veku 0 až menej ako 5 rokov za relevantné. Internú validitu komparatívnych analýz VOZ vs. AchNH považujeme v kontexte východiskových patientskych charakteristík, ktoré boli podobné, za dostatočnú [33 (str. 50)]. Rozdiel v AGV bol v kontexte párovania zanedbateľný, nakoľko nevstupoval do párovacieho mechanizmu. Mechanizmus párovania AchNH s pacientmi liečenými VOZ zabezpečil minimálne odchýlky [33 (str. 43)] (Tabuľka 7). Pri porovnaní VOZ s pacientmi z Obs/Pla neboli pozorované výrazné rozdiely v priemernom veku. Zastúpenie mužov a žien medzi ramenami [REDACTED] vo vekovej skupine 24 – < 60 mesiacov. Problémom zostáva nízke zastúpenie pacientov v jednotlivých vekových skupinách.

Externá validita

Klinická štúdia 111-301

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú (pre populáciu pacientov vo veku 5 – menej ako 18 rokov) vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Do štúdie mohli byť pacienti zaradení do štúdie vo veku 5 až menej ako 18 rokov. Podľa navrhovaného IO sa má liečba VOZ ukončiť v prípade, že už nie je ďalší rastový potenciál ($AGV < 1,5 \text{ cm/rok}$) a uzavrú sa epifýzy [15]. Na základe konzultácie DR s odborníkmi dochádza k uzavretiu epifýz približne v 15. roku života [1]. Vzhľadom na možné odchýlky v zastavení rastu nepovažujeme vekové kritérium za dôvod zníženia externej validity. Podmienka pre genetické potvrdenie ACH je v súlade s IO. V dôsledku exklúzyčných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horší efekt liečby, ako bol pozorovaný v štúdií. Štúdie sa nemohli zúčastniť pacienti s kardiovaskulárnym ochorením, anémiou, s avaskulárnou nekrózou, so SCFE, s neliečeným spánkovým apnoe, či pacienti pravdepodobne v budúcnosti vyžadujúci cervikomedulárnu chirurgickú dekompresiu. Liečbu v štúdií nemohli začať ani tehotné ženy [27]. Nie je zrejmé, či štandard liečby, v klinickej štúdií reprezentovaný PLA, korešponduje so štandardom liečby v slovenskej praxi. Rovnako očakávame, že v slovenskej klinickej praxi nebudú musieť pacienti podstúpiť predliečebné sledovanie v trvaní 6 mesiacov pred iniciáciou liečby.

Klinická štúdia 111-206

Externú validitu štúdie považujeme v kontexte požadovaného IO za dostatočnú (0 – < 60 mesiacov). Do štúdie mohli byť zaradení pacienti vo veku od 0 až menej ako 60 mesiacov. Podľa návrhu zmeny IO sa liečba môže podávať pacientom vo veku minimálne 6 mesiacov. V štúdií však liečba mohla byť podaná pacientom vo veku od 0 do menej ako 6 mesiacov iba po predchádzajúcom 3-mesačnom sledovaní [30]. Očakávame, že v slovenskej klinickej praxi nebudú musieť pacienti podstúpiť predliečebné sledovanie v trvaní 3, resp. 6 mesiacov pred iniciáciou liečby. Podmienka pre genetické potvrdenie ACH je v súlade s IO. V dôsledku exklúzyčných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horší efekt liečby, ako bol pozorovaný v štúdií. Štúdie sa nemohli zúčastniť pacienti s pridruženými ochoreniami (s kardiovaskulárnym ochorením, anémiou, s autonómnou neuropatiou a i.) či pacienti, ktorí podstúpili cervikomedulárnu chirurgickú dekompresiu. Nie je zrejmé, či štandard liečby, v klinickej štúdií reprezentovaný PLA, korešponduje so štandardom liečby v slovenskej praxi.

OLE štúdie 111-302 a 111-208

Externá validita OLE štúdií je podobná externej validite RCT štúdií, nakoľko sem boli zaradení pacienti, ktorí ukončili sledovanie v týchto štúdiách. Vylúčenie pacientov s potvrdeným znížením rýchlosti rastu pod hodnotu 1,5 cm/rok je v súlade s navrhovaným IO. Ďalej sa štúdií nemohli zúčastniť pacienti s prítomnými komorbiditami (kardiovaskulárne ochorenie, iný zdravotný stav, ktorý by ovplyvňoval liečbu), čo by v klinickej praxi pravdepodobne liečbu VOZ nevyklúčovalo. Ďalšími skupinami, ktorí nemohli byť zaradení do OLE, boli pacienti užívajúci lieky ovplyvňujúce funkciu obličiek, diuretiká alebo ktoré môžu zhoršiť alebo posilniť tachykardiu [29, 32].

Klinická štúdia 111-202 a jej OLE 111-205

Externú validitu štúdií 111-202 a 111-205 nehodnotíme a vzhľadom na nízku internú validitu (4.6.1 Interná validita) sme tieto štúdie nezahrnuli do hodnotenia.

Klinická štúdia 111-209

Externú validitu štúdie 111-209 nehodnotíme a vzhľadom na nízku internú validitu (4.6.1 Interná validita) sme túto štúdiu nezahrnuli do hodnotenia.

Komparatívne analýzy

Externá validita komparatívnych analýz VOZ vs. Obs/Pla je podobná externej validite klinickej štúdie 111-206, resp. 111-208 a 111-301, nakoľko sem boli zaradení pacienti liečení VOZ (111-206 a 111-208) alebo PLA (111-206 a 111-301). Na základe observačnej štúdie 111-901, ktorá je rovnako zdrojom pacientov bez liečby, mohli byť pacienti zaradení do klinického skúšania VOZ. Do štúdie 111-901 nemohli byť zaradení pacienti s prítomnými komorbiditami (kardiovaskulárne ochorenie alebo iný zdravotný stav s možným vplyvom na liečbu), ktorých DR navrhované IO z liečby nevyklučuje.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebiehajú 2 OLE: štúdia fázy 3 111-302 a s predpokladaným ukončením v júni 2031 [29] a štúdia fázy 2 111-208 a s predpokladaným ukončením v decembri 2026 [32].

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

V skupine pacientov vo veku od 0,5 až < 18 rokov preukázal VOZ prínos v liečbe pacientov s ACH v hodnotenej indikácii v porovnaní so SoC v ukazovateli AGV a HZS. U pacientov vo veku 0 – menej ako 6 mesiacov bol prínos liečby VOZ v porovnaní so SoC preukázaný v ukazovateli HZS a nepreukázaný v AGV. V ukazovateli morbidity pomer segmentov hornej a dolnej časti tela a v ukazovateľoch kvality života nebol prínos preukázaný v ani jednej zo sledovaných vekových skupín. Validitu klinických štúdií a komparatívnych analýz považujeme za dostatočnú.

V ukazovateli morbidity **AGV** dosiahli pacienti vo veku 5 až < 18 rokov liečení VOZ v štúdiu 111-301 po 52 týždňoch sledovania štatisticky významné zlepšenie oproti pacientom na PLA v priemere o 1,57 cm/rok (95 % CI: 1,22 – 1,93; $p < 0,0001$). V štúdiu 111-206, v ktorej boli sledovaní pacienti vo veku od 0 do < 5 rokov, bolo po 52 týždňoch sledovania pozorované [redacted] v porovnaní s pacientmi v ramene PLA so [redacted] rozdielom v [redacted]. VOZ v porovnaní s AchNH [redacted] v komparatívnych longitudinálnych analýzach [redacted] v AGV vo všetkých sledovaných podskupinách (vek 0 – < 6 mesiacov [redacted] cm/rok; vek 6 – < 24 mesiacov [redacted] cm/rok; vek 24 – < 60 mesiacov [redacted] cm/rok), pričom u pacientov vo veku viac ako 6 mesiacov do veku 60 mesiacov [redacted]. U pacientov vo veku 0 – menej ako 6 mesiacov [redacted].

V ukazovateli **HZS** dosiahli pacienti na VOZ v 111-301 priemernú zmenu oproti východiskovej hodnote 0,27 a pacienti na VOZ -0,01. Priemerný rozdiel medzi ramenami poukazuje na štatisticky významné zlepšenie pozorované u pacientov na VOZ v porovnaní s pacientmi na PLA (0,28 (0,17 – 0,39; $p < 0,0001$)). V kohorte 1, 2 a 3

štúdie 111-206 bol zaznamenaný štatisticky [redacted] rozdiel medzi pacientmi v ramene VOZ a pacientmi v kontrolnom ramene s PLA. Hodnota HZS bola u pacientov v kohorte 1, 2, resp. 3 [redacted] oproti HZS, ktorú dosiahli pacienti na PLA ([redacted]; [redacted], resp. [redacted]). U pacientov v kohorte 3 ide o [redacted] v sledovanom ukazovateli bez ohľadu na liečbu. Komparatívne analýzy VOZ vs. AchNH resp. Obs/Pla poukázali na štatisticky [redacted] v HZS vo všetkých sledovaných vekových skupinách. Rozdiel v hodnotách získaných po 1,5 (0 - < 6 mesiacov) a 2 rokoch (6 - < 24 mesiacov) oproti východiskovým hodnotám na začiatku sledovania naznačoval [redacted] ukazovateľa vo všetkých porovnávaných ramenách, vo vekovej skupine 24 - < 60 mesiacov bolo toto [redacted] zistené v skupine pacientov Obs/Pla.

V ukazovateli **pomer segmentov hornej a dolnej časti tela** bolo u pacientov na VOZ v štúdiu 111-301 pozorované štatisticky nevýznamné zlepšenie v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene (-0,01 (-0,05 - 0,02; p = 0,51)). Pri hodnotení pomeru segmentov hornej a dolnej časti tela bol v štúdiu 111-206 u pacientov liečených VOZ v kohortách 1 a 2 pozorovaný štatisticky [redacted] oproti kontrolným ramenám; LSM (kohorta 1) = [redacted]; LSM (kohorta 2) = [redacted] a štatisticky [redacted] oproti pacientom na PLA v kohorte 3; LSM (kohorta 3) = [redacted]. V komparatívnych analýzach pacientov na VOZ v porovnaní s pacientmi bez liečby (Obs/Pla) bolo výsledné [redacted] v ukazovateli pomer segmentov hornej a dolnej časti tela štatisticky [redacted] vo všetkých sledovaných vekových skupinách.

V oboch RCT štúdiách boli rozdiely v kvalite života sledovanej rôznymi dotazníkmi pozorované medzi pacientmi na liečbe VOZ a pacientmi na PLA považované za klinicky nevýznamné. Dôvodom je pravdepodobne málo pacientov a krátke obdobie sledovania. Vplyv môže mať aj nízky vek subjektov.

U mladších pacientov (0 - < 60 mesiacov) sledovaných v štúdiu 111-206 bola liečba VOZ spájaná s [redacted] výskytom nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou ako v prípade PLA ([redacted] % vs. [redacted] %). U starších pacientov sledovaných v štúdiu 111-301 bol výskyt TEAE vyrovnaný, kedy sa aspoň 1 udalosť vyskytla u 98 % pacientov v oboch ramenách. Najčastejšie TEAE v oboch RCT boli spojené s podaním injekcie. Reakcia na podanie injekcie (111-301: PLA 48 % vs. VOZ 73 %; 111-206: PLA 40,6 % vs. VOZ 79,1 %), erytrém v mieste vpichu (111-301: PLA 66 % vs. VOZ 68 %; 111-206: PLA 40,6 % vs. VOZ 76,7 %) a opuch v mieste vpichu (111-301: PLA 10 % vs. VOZ 38 %; 111-206: PLA 6,3 % vs. VOZ 18,6 %). Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol nízky v oboch štúdiách, no [redacted] boli pozorované u pacientov v kontrolných ramenách.

Dostupné výsledky z predĺžených sledovaní poukazujú na [redacted] v pomere segmentov hornej a dolnej časti tela (111-302 a 111-208) a v AGV (111-302) v porovnaní s východiskovými hodnotami na začiatku liečby bez ohľadu na začiatok podávania liečby. V HZS bolo od 182. týždňa v ramene PLA → VOZ v štúdiu 111-302 pozorované [redacted] v priemernej zmene oproti východiskovej hodnote. V štúdiu 111-208 bolo u pacientov vo veku 0 až menej ako 6 mesiacov v deň podania liečby zaznamenané [redacted] v HZS po 104. týždni sledovania. U ostatných pacientov výsledky poukazovali na [redacted] oproti východiskovej hodnote (sledovanie 104 resp. 130 týždňov). Ročná rýchlosť rastu sledovaná v 111-208 sa po 24. mesiaci sledovania [redacted] v porovnaní s východiskovou hodnotou u pacientov vo veku 0 až < 6 mesiacov, resp. ≥ 6 < 24 mesiacov pri 1. podaní VOZ. U ostatných pacientov z 111-208 bolo pozorované [redacted] oproti východiskovej hodnote. Výsledky sú spojené s neistotou spôsobenou najmä nízkym počtom pacientov, ktorí boli sledovaní také dlhé obdobie, prípadne absenciou výsledkov z oboch časových zberov, preto môžu byť výsledky skreslené. V OLE štúdiách s dlhším sledovaním sme u pacientov liečených VOZ nepozorovali zvýšený výskyt nežiaducich udalostí.

Celkovo považujeme validitu klinických štúdií a komparatívnych analýz za dostatočnú. Neistota plynie z krátkeho sledovania pacientov v klinických štúdiách (52 týždňov), pričom štúdiám s najdlhším sledovaním (OLE štúdie) chýba kontrolné rameno. Liečba sa má užívať do uzavretia epifýz, čo u pacientov začínajúcich s liečbou pred dovŕšením veku 1 rok môže predstavovať obdobie približne 15 rokov. Riziko skreslenia vyplýva aj z nízkeho celkového počtu pacientov zapojených do RCT a s tým súvisiacim nízkym počtom pacientov zaradených do jednotlivých subpopulácií. Riziko skreslenia zvyšujú aj možné odchýlky v zložení SoC a prísnejšie inklúzne a exklúzne kritériá RCT, ako sú očakávané v klinickej praxi.

Vzhľadom na nejednoznačný prínos VOZ voči SoC u pacientov vo veku 0 až < 6 mesiacov navrhujeme úpravu IO, podľa ktorého by liečba bola hrazená pacientom vo veku minimálne 6 mesiacov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Vozoritid pri požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] € za všetky balenia nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V aktualizovanom modeli od držiteľa registrácie dosiahol VOZ voči SoC ICUR vo výške [REDACTED]-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 226,5-tis. €/QALY. V predložennom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje VOZ ICUR voči SoC vo výške 338,8-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tis. €/QALY. VOZ dosahuje klinický prínos voči SOC + [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED]-tis. €.

Aby bol liek Voxzogo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za všetky balenia môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární s 5 % DPH vo výške 6 006,59 € a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej neverejnej úhrade vo výške [REDACTED] €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je nedostupnosť dlhodobých komparatívnych dát o účinnosti liečby a spôsob modelovania prínosu na základe obnovej výšky v porovnaní s populáciou s priemerným vzrastom. V súvislosti s návrhom NIHO na zmenu indikačného obmedzenia, generuje neistotu aj populácia vstupujúca do modelu.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR v žiadosti predložil farmako-ekonomický model (FEM), v ktorom aplikoval výsledky pozorované u starších pacientov (vek 5 – 18 rokov) v štúdiu 111-302 aj na mladších pacientov (4 – < 60 mesiacov). V rámci výzvy na opravu sme od DR požadovali úpravu modelu tak, aby zohľadňoval výsledky zo štúdie 111-206 (sledovaní pacienti vo veku 4 – < 60 mesiacov). DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 (11.12.2024) dodal FEM, v ktorom upravil prínos v AGV, hmotnosti a pomere horného a dolného segmentu tela pre pacientov vo veku od 4 do 60 mesiacov. Ďalšie zmeny (ročná miera ukončenia liečby, adherencia na liečbe) neboli vykonané. Model dodaný v odpovedi na výzvu č. 1 považujeme za základný scenár DR, nižšie ho opisujeme a hodnotíme. Všetky zmeny ICUR sú uvedené oproti scenáru dodanému v odpovedi na výzvu.

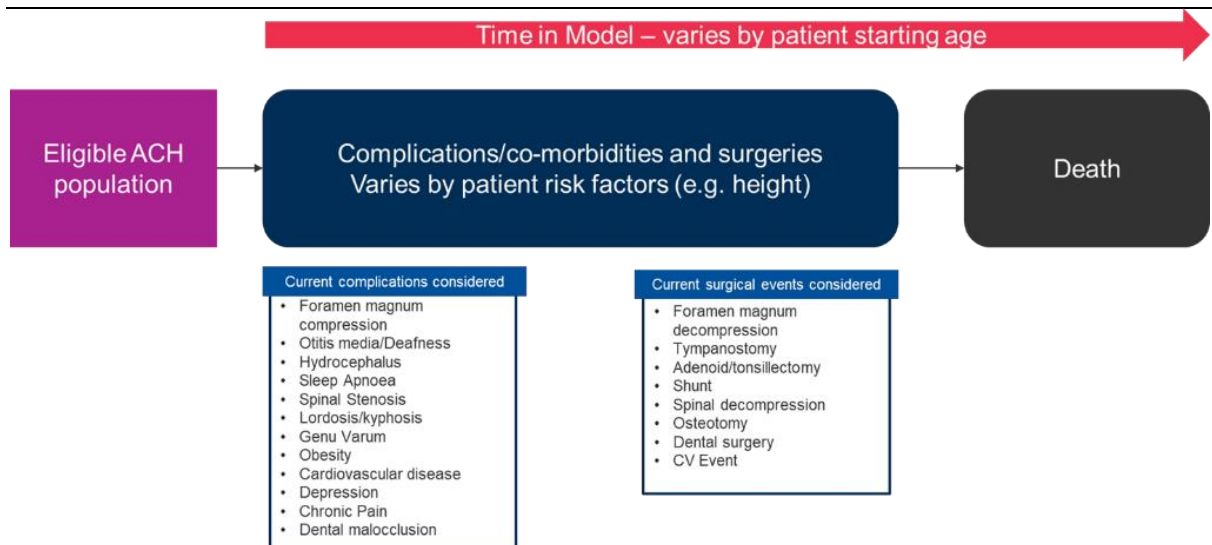
5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil mikrosimulačný model prechodu stavov u jednotlivých pacientov (Obrázok 11). Pre porovnanie nákladovej efektívnosti boli simulované 2 ramená (každé po 1 000 pacientov) s identickými základnými patientskymi charakteristikami – v jednom ramene bola simulovaná liečba VOZ, v druhom liečba komparátorom SoC. Dĺžka cyklu v modeli je 1 rok. V každom cykle je zohľadnený vplyv komplikácií spojených s ACH a jednorazových udalostí (napr. operácie) na mortalitu a kvalitu života. Do modelu zároveň vstupuje limitácia

mortalitou všeobecnej populácie. Po dokončení mikrosimulácie pre každého pacienta model spriemeruje náklady a prínosy a stanoví výsledný ICUR.

V modeli bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont do veku 100 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch ani pri prínosoch.

Obrázok 11: Štruktúra modelu



ACH - achondroplázia, CV - kardiovaskulárny

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme neaplikovanie a spôsob zapracovania korekcie na polovicu cyklu, ostatné nastavenia **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** použitie mikrosimulačného modelu. Evidujeme, že v Anglicku aktuálne prebieha hodnotenie lieku Voxzogo. Nie je dostupné žiadne predbežné hodnotenie NICE [19]. Nie je preto dostupná informácia o tom, aký typ modelu bol predložený pre NICE. Pre SÚKL DR nedodal analýzu nákladovej efektívnosti VOZ [21 (upravená hodnotiacia správa, str. 20)]. Dostupné je hodnotenie FINOSE [23], v ktorom bol predložený a akceptovaný rovnaký typ modelu.
- **Neakceptujeme** neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu. Korekciu na polovicu cyklu sme aplikovali na prínosy aj náklady. Zároveň sme upravili vzorec, pričom sme použili lichobežníkovú metódu. Nastavenie zníži ICUR o 12,5-tis. €/QALY.
- Ostatné nastavenia **akceptujeme**. Použitá perspektíva a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou. Zvolený časový horizont a dĺžku cyklu považujeme za adekvátne pre predmetné ochorenie.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Prínos VOZ má vychádzať zo štúdie 111-301 (sledovanie pacientov vo veku od 5 do 18 rokov) a zo štúdie 111-206 u pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 5 rokov. Dáta sú získané po 52 týždňoch sledovania a aplikované na celý časový horizont. Účinok liečby je modelovaný ako percentuálne obnovenie AGV (z angl. percentage recovery of expected annual growth velocity, PRAGV). Pri hmotnosti a pomere segmentov hornej a dolnej časti tela (proporcionalita) je rovnako využitý údaj PRAGV (DR predpokladal pri liečbe VOZ rovnaké percentuálne obnovenie aj pri týchto ukazovateľoch). Komparátorom je prirodzený priebeh ochorenia reprezentovaný SoC.

V predloženom modeli pacienti zotrvávajú na liečbe VOZ v súlade s ročnou mierou ukončenia liečby vychádzajúcou zo štúdie 111-301. Každý pacient, ktorý dovŕši 15 rokov, už v liečbe VOZ nepokračuje. V ramene SoC sa o ukončení liečby neuvažuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** zvolený komparátor.

- **S neistotou akceptujeme** použitie dát pre účinnosť liečby. Modelovanie celoživotného horizontu na základe krátkodobých dát (52-týždňové sledovanie) je spojené s vysokou mierou neistoty. Neistota o dlhodobej účinnosti je prítomná aj v kontexte užívania lieku v klinickej praxi (viacročné užívanie do zastavenia rastu).
- **Akceptujeme s neistotou** zdroje údajov pre modelovanie ukončenia liečby a predpoklad o ukončení liečby po dovŕšení 15. roku. Viac sa k tomuto aspektu venujeme v časti 5.2.7 Ukončenie liečby.
- K modelovanej účinnosti sa vyjadrujeme samostatne v časti 5.2.4.

5.2.3 Populácia

Do modelu vstupujú pacienti vo veku 4 mesiace s predpokladom ukončenia liečby v 15. roku života [5]. Zdrojom pre podiel mužov (52,9 %) a žien (47,1 %) je klinická štúdia 111-301. Východisková výška, hmotnosť a proporcionalita (pomer segmentov hornej a dolnej časti tela) každého pacienta boli simulované z rastových kriviek pacientov s ACH s prirodzeným priebehom ochorenia. Zdrojom pre východiskovú výšku a hmotnosť pacientov s ACH bola európska štúdia Merker a kol., 2018 [61], pre proporcionalitu to bola antropometrická štúdia z USA [62]. Na generovanie rastového profilu (výška, hmotnosť a pomer segmentov hornej a dolnej časti tela) zdravých jedincov (bez ACH) boli použité slovenské rastové tabuľky z roku 2001 získané v celoštátnom antropometrickom prieskume (CAP) [1, 63]. Štandardizované tabuľky pre sledované parametre z uvedených zdrojov sú uvedené vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) DR. U dospelých pacientov sa modeluje zastavenie rastu, t. j. výška, hmotnosť a pomer segmentov hornej a dolnej časti tela sa po dosiahnutí 18. roku života nemenia. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou za rok 2023 a zohľadňuje podiel mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**. Diskusia je uvedená v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** DR zvolenú populáciu pacientov v modeli a modelovaný počiatkový vek pacientov pri iniciácii liečby.
 - Minimálny vek pre začatie liečby 4 mesiace akceptujeme s neistotou. Na základe výsledkov klinických štúdií a komparatívnych analýz nepovažujeme prínos v populácii pacientov vo veku 0 až menej ako 6 mesiacov za preukázaný a navrhujeme zmenu IO, ktoré by obmedzovalo hradenie liečbu VOZ pacientom vo veku minimálne 6 mesiacov. V modeli však nie je možné zvoliť populáciu so začiatkom liečby v 6 mesiacoch, nastavenie je preto spojené s neistotou. Vzhľadom na 2-mesačný rozdiel medzi populáciami nastavenie akceptujeme.
 - Neakceptujeme začatie liečby všetkých pacientov vo veku 4 mesiacov. Nastavenie DR nezodpovedá súčasnej klinickej praxi, nakoľko predpokladáme, že by po kategorizácii lieku Voxzogo začali s liečbou všetci pacienti spĺňajúci IO. Ide o pacientov v rôznom veku od 0 do 15 rokov, a nie výhradne o pacientov vo veku 4 mesiace, ako to bolo v nastavení DR. Počiatkový vek sme upravili v súlade s navrhovaným IO a predpokladom ukončenia liečby od 15. roku života, t. j. na 4 mesiace – 14 rokov. Zmena zvyšuje ICUR o 8,9-tis. €/QALY.
- **Akceptujeme** pomerové rozdelenie mužov a žien podľa štúdie sledujúcej starších pacientov (111-301). V štúdiu 111-206 bolo zastúpenie žien podobné (49,33 %) ako v 111-301. V nastavení sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.
- **Akceptujeme** zdroje DR pre modelovanie charakteristík pacientov s ACH aj zdravých jedincov bez ACH.
- **Akceptujeme** nastavenie DR o nemenných telesných parametroch v dospelosti. Nastavenie je však **spojené s neistotou**, pretože hmotnosť sa v priebehu života mení.

5.2.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie a komplikácie

Celkové prežívanie pacientov vstupujúcich do modelu (pacienti s ACH na VOZ alebo SoC) bolo modelované podľa úmrtnosti slovenskej všeobecnej populácie z roku 2023 (Štatistický úrad Slovenskej republiky 2023), na ktorú bolo aplikované relatívne riziko (z angl. relative risk, RR) spojené s niektorými komplikáciami ACH (Tabuľka 16). Celkové prežívanie pacientov s ACH je preto kratšie než pri všeobecnej populácii. Zvýšená úmrtnosť sa predpokladala po celý život od objavenia sa komplikácie okrem stenózy foramen magnum, pri ktorej sa predpokladala zvýšená úmrtnosť v prvých 4 rokoch od narodenia a depresie. Zvýšená mortalita bola modelovaná aj pri obezite a to

v závislosti od BMI. Do modelu vstupujú aj iné komplikácie, ktoré nemajú vplyv na prežívanie pacientov. Ovplyvňujú iba náklady a kvalitu života (Tabuľka 16). Viaceré komplikácie boli aplikované multiplikatívne.

Tabuľka 16: Riziko úmrtia spojené s komplikáciami

Komplikácia	RR	Dĺžka trvania
Stenóza foramen magnum	1,50	4 roky*
Obštrukčné spánkové apnoe	1,54	Od výskytu po zvyšok života
Spinálna stenóza	1,77	Od výskytu po zvyšok života
Kardiovaskulárne ochorenie	1,93	Od výskytu po zvyšok života
Depresia	1,52	10 rokov
Chronická bolesť	1,52	Od výskytu po zvyšok života
Obezita (v závislosti od BMI)		
BMI 0 – 30	1,00	-
BMI 30 – 35	1,04	Od výskytu po zvyšok života
BMI 35 – 40	1,29	Od výskytu po zvyšok života
BMI 40 – 45	1,74	Od výskytu po zvyšok života
BMI 45 +	2,49	Od výskytu po zvyšok života
Dekompresná operácia	1,00	-
Zavedenie shuntu	1,00	-
Kyfóza/lordóza	1,00	-
Ohnutie nôh (genu varum)	1,00	-
Tympanostómia	1,00	-
Strata sluchu/hluchota	1,00	-
Ortodontický zákrok	1,00	-

RR – relatívne riziko

*predpokladané zvýšené riziko úmrtia počas prvých 4 rokov po narodení

Zdroj: [1]

Údaje o výskyte komplikácií boli získané z viacerých publikácií mapujúcich prirodzený priebeh ochorenia u pacientov s ACH [1 (str. 46, 47)]. Jednotlivé komplikácie (u pacientov s ACH v porovnaní s ľuďmi s priemernou výškou bez ACH) sú spolu s ročnými pravdepodobnosťami výskytu bližšie popísané vo FER na str. 47 – 61 [1]. U ľudí priemerného vzrastu (bez ACH) sa modeluje nulový výskyt dekompresnej operácie [1 (str. 47)], hydrocefalu vyžadujúceho zavedenie shuntu [1 (str. 47, 48)], kyfózy/lordózy [1 (str. 50)] a genu varum vyžadujúceho chirurgický zákrok [1 (str. 51)].

Rozdiel vo výskyte komplikácií (a tým pádom v prežívaní, kvalite života a nákladoch) medzi ramenami je funkciou výšky, tzn. že zvýšenie výšky u pacientov na liečbe VOZ znižuje riziko komplikácií spojených s ACH. Znížené riziko komplikácií sa viaže na percentuálne obnovenie výšky z výšky populácie s priemernou výškou rovnakého veku a pohlavia v porovnaní s pacientmi s ACH s prirodzeným priebehom ochorenia, ktoré je vypočítané nasledovne:

$$\% \text{ zníženie rizika aplikované na výskyt komplikácií} = (v\acute{y}\text{ška}_{\text{VOZ}} - v\acute{y}\text{ška}_{\text{ACH}}) / (v\acute{y}\text{ška}_{\text{AS}} - v\acute{y}\text{ška}_{\text{ACH}}),$$

kde $v\acute{y}\text{ška}_{\text{VOZ}}$ je výška pacientov liečených VOZ, $v\acute{y}\text{ška}_{\text{ACH}}$ je výška pacientov s ACH s prirodzeným priebehom ochorenia a $v\acute{y}\text{ška}_{\text{AS}}$ je výška populácie s priemernou výškou [1, 23 (str. 24, 25)].

Tzn., že v prípade, ak je pacient s ACH o 20 cm nižší ako je človek s priemernou výškou a vplyvom liečby VOZ dôjde u pacienta k nárastu výšky o 10 cm, riziko prítomnosti komplikácií sa zníži o 50 % [23 (str. 24)].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie komplikácií podľa DR; modelovanie komplikácií sme vypli. Klinickí experti pre FINOSE uviedli, že v súčasnosti nie je dôkaz o tom, že by liečba mala vplyv na komplikácie spojené s ochorením. Niektoré komplikácie (stenóza foramen magnum) je ťažké ovplyvniť kvôli ich vývoju v prenatálnom, resp. neonatálnom období. Ďalšie komplikácie, ktoré vznikajú v neskoršom veku (spinálna stenóza, kyfóza alebo chronická bolesť), sú prevalentné v dospelosti [23 (str. 28)]. Dlhodobé dáta, ktoré by sledovali pacientov s ACH, ktorí v detstve podstúpili liečbu VOZ, nie sú dostupné. FINOSE a Národné centrum pre farmakoekonomiku (z angl. National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE) uviedli, že účinok liečby a nárast výšky na zníženie rizika ACH komplikácií nebol preukázaný [23 (str. 28), 64 (str. 6,

7)]. Dá sa predpokladať účinok liečby VOZ na komplikácie spojené s ACH, no jeho veľkosť je neznáma. Nastavenie je spojené s pozitívnou neistotou. Zmena zvyšuje ICUR o 40,7-tis. €/QALY.

Kvôli vypnutiu komplikácií je v NIHO nastavení mortalita pacientov s ACH (liečených aj neliečených) modelovaná podľa mortality všeobecnej populácie. Nastavenie je spojené s neistotou, pretože sa u pacientov s ACH predpokladá vyššia úmrtnosť oproti všeobecnej populácii. Model poskytuje možnosť zahrnutia komplikácií, pričom riziko výskytu je rovnaké v oboch ramenách. Výsledky tohto nastavenia sú zhodné s výsledkami získanými pri nezahrnutí komplikácií, preto sme za NIHO nastavenie zvolili vynechanie komplikácií z modelu.

Percentuálne obnovenie AGV, hmotnosti a proporcionality

Účinnosť liečby VOZ je modelovaná ako percentuálne obnovenie ročnej rýchlosti rastu. PRAGV predstavuje obnovenie AGV u pacienta s ACH v porovnaní s AGV jedinca priemerného vzhľadu rovnakého veku, pohlavia a percentilu výšky pri narodení. U pacientov vo veku 0 – < 5 rokov liečených VOZ je hodnota PRAGV na úrovni ■ %, u starších pacientov (vek 5 – 8 rokov) je PRAGV na úrovni 77,28 %. Na základe predpokladaného prínosu liečby VOZ je potom v každom cykle odvodená ročná rýchlosť rastu a výška, ktorá má vplyv na výskyt komplikácií spojených s ACH (viď 5.2.4 časť Celkové prežívanie a komplikácie). Pre hmotnosť a pomer segmentov hornej a dolnej časti tela sa v modeli aplikuje rovnaké % ako pri AGV.

Odvodenie PRAGV pre pacientov vo veku 0 – < 5 rokov liečených VOZ bolo DR doplnené v odpovedi na výzvu č. 1. DR uvádza, že u pacientov vo veku menej ako 5 rokov je rast variabilný a že najväčší deficit v raste je pozorovaný počas prvých 5 rokov od narodenia, pričom najväčší deficit v raste sa akumuluje počas prvých 2 rokov života. Výsledky PRAGV zo štúdie 111-206 považuje za menej robustné (v porovnaní s 111-301) a preferuje využitie jednotnej PRAGV pre celú modelovanú populáciu, pričom model v odpovedi na výzvu č. 1 považuje za scenár.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **S neistotou akceptujeme** modelovanie pre mladších pacientov (0 – < 5 rokov) sledovaných v štúdiu 111-206 a starších pacientov (5 – < 18 rokov) v štúdiu 111-301. Neistotu vyvoláva použitie krátkodobých dát (52-týždňové sledovanie) pre modelovanie dlhodobej účinnosti v modeli. Nakoľko však nie je dostupný iný dôkaz, akceptujeme obe uvedené hodnoty. Ďalším aspektom neistoty je modelovanie prínosu u pacientov mladších ako jeden rok v kontexte nepreukázania prínosu u pacientov mladších ako 6 mesiacov (viac v časti 5.2.3).
- **S neistotou akceptujeme** rovnakú mieru obnovenia aj pri ostatných ukazovateľoch. Predpoklad rovnakého percentuálneho prínosu pozorovaného v rýchlosti rastu aplikovaného aj pre modelovanie hmotnosti a proporcionality tela vyvoláva neistotu vzhľadom na dostupné krátkodobé komparatívne dáta, skutočnosť, že u ukazovateľa pomer segmentov hornej a dolnej časti tela nebol preukázaný prínos a že hmotnosť nebola v NIHO hodnotení považovaná za relevantný ukazovateľ účinnosti.

Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos VOZ časom nevyprchá.

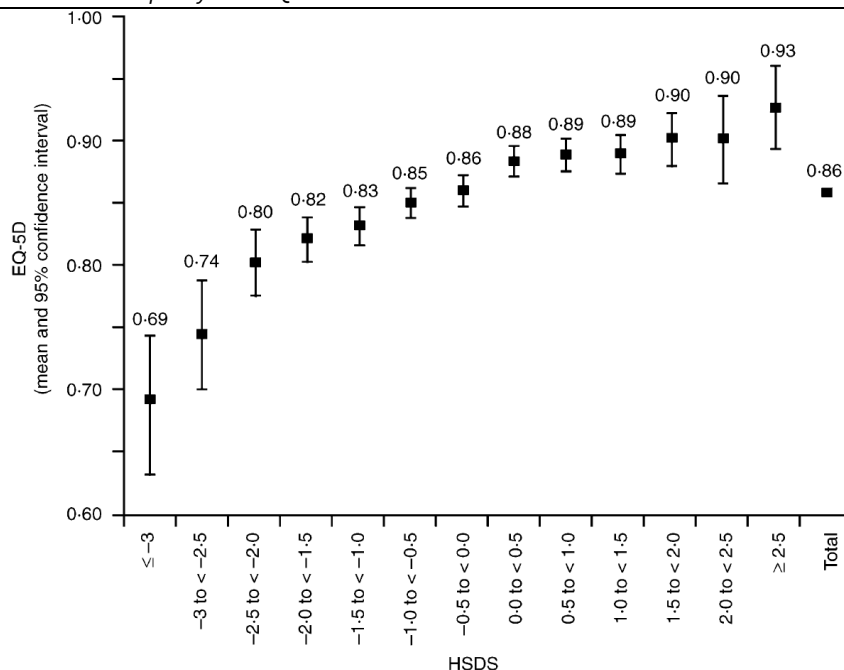
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Vzhľadom na mechanizmus účinku VOZ predpokladáme, že efekt liečby by mohol ostať zachovaný, nakoľko sa jedná o terapiu, ktorej cieľom je dopĺňanie CNP a antagonizovanie signalizácie neustále aktivovaného receptora FGFR3 (viac v časti 3.4).

5.2.5 Údaje o kvalite života

V klinických skúšaní kvalita života pomocou EQ-5D sledovaná nebola. Do modelu ale vstupujú hodnoty utilít EQ-5D ako funkcia z-skóre pre výšku. Vzťah medzi výškou a EQ-5D skóre bol odvodený podľa publikácie Christensen a kol., 2007 (Obrázok 12) na základe údajov od dospelých všeobecnej populácie z Anglicka (n = 14 416) [65]. Pre odvodenie vzťahu bol použitý kvadratický polynomiálny model s výslednou funkciou $y = (-0,0064x^2) + 0,0298x + 0,8748$, kde y je hodnota utility a x je príslušné z-skóre pre výšku.

Obrázok 12: Vzťah medzi z-skóre pre výšku a EQ-5D



HSDS = z-skóre pre výšku

Zdroj: [65]

Okrem základnej utility pacientov podľa výšky DR aplikoval/neaplikoval aj inkrementy/dekrementy utilít [1]:

- Raz ročne (raz za cyklus) je **v dôsledku komplikácií/udalostí spojených s ACH, ktoré v danom cykle nastanú**, aplikovaný **dekrement utilít**.
 - **Pokles utilít spojený s komplikáciami** je v modeli aplikovaný na utilitu všeobecnej populácie ako multiplikátor; pri viacerých komplikáciách sa aplikujú na výslednú utilitu multiplikatívne. Vplyv niektorých komplikácií (spánkové apnoe, spinálna stenóza, depresia, kardiovaskulárne ochorenie, bolesť, atď.) na kvalitu života je modelovaný od momentu objavenia sa do konca života, iné komplikácie majú časovo ohraničený vplyv (kyfóza/lordóza (2 roky), genu varum (2 roky)). Prehľad multiplikátorov a dĺžka vplyvu jednotlivých komplikácií na kvalitu života je uvedená nižšie (Tabuľka 17) [1 (str. 65)].

Tabuľka 17: Pokles utilít spojený s komplikáciami

Komplikácia	Multiplikátor	Dĺžka trvania
Spánkové apnoe	0,920	Od výskytu po zvyšok života
Spinálna stenóza	0,821	Od výskytu po zvyšok života
Kyfóza/lordóza	0,883	2 roky
Genu varum	0,883	2 roky
Kardiovaskulárne ochorenie	0,798	Od výskytu po zvyšok života
Depresia	0,798	Od výskytu po zvyšok života
Chronická bolesť	0,725	Od výskytu po zvyšok života
Strata sluchu	0,896	Od výskytu po zvyšok života
Ortodontická liečba	0,940	1 rok
Tympanostómia	0,725	1 rok
Obezita*	0,950	Od výskytu po zvyšok života

*zníženie kvality života sa predpokladalo u pacientov s BMI > 30

Zdroj: [1 (str. 65)]

- **Pokles utilít z dôvodu udalostí** (operácií) je ako disutilita v modeli aplikovaný na celkové QALY v danom roku, v ktorom k udalosti došlo. Prehľad udalostí spolu s prislúchajúcou disutilitou je uvedený nižšie (Tabuľka 18) [1 (str. 66)].

Tabuľka 18: Pokles utilít spojený s udalosťami

Udalosť	Disutilita
Spinálna stenóza	-0,263
Kyfóza/lordóza	-0,263
Genu varum	-0,263
Kardiovaskulárne ochorenie	-0,150
Dekompresná operácia	-0,244
Zavedenie shuntu	-0,070

Zdroj: [1 (str. 66)]

- Raz ročne (raz za cyklus) je aplikovaný **inkrement utilít pre opatrovateľov detských pacientov s ACH počas liečby VOZ** vo výške [redacted].
- Raz ročne (raz za cyklus) je aplikovaný **inkrement utilít u pacientov s ACH po prekročení výšky 150 cm**; výška inkrementu ([redacted]) je zvolená arbitrárne.
- V jednotlivých cykloch je aplikovaný **dekrement utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku**.
- Nie sú aplikované **dekrementy utilít z dôvodu AE**.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V súlade s diskusiou v časti 5.2.4 **neakceptujeme** zahrnutie komplikácií a udalostí do modelu. Nastavenie má vplyv na prežívanie aj kvalitu života pacientov a dopad na ICUR je rovnaký ako v diskusii k citovanej časti.
- **Akceptujeme s neistotou** zjednodušené modelovanie kvality života ako funkciu výšky, použitie kvadratického polynomiálneho modelu pre mapovanie EQ-5D podľa výšky a zdroj údajov. Neistotu vyvoláva najmä prenesiteľnosť dát z publikácie Christensen a kol., 2007 na detských pacientov s ACH. Kvalita života bola modelovaná ako funkcia výšky, pričom sa nezohľadnili iné aspekty, napríklad dĺžka končatín, ktorá je u ľudí s ACH skrátená. V zdrojovej štúdií bola na koreláciu výšky a kvality života použitá dospelá zdravá populácia s priemernou výškou mužov 174,7 cm a žien 161,2 cm [65], čo nezodpovedá priemernej výške pacientov s ACH a navyše, v modeli sú pacienti simulovaní od útleho detstva. Ďalej, korelačné koeficienty boli odvodené na základe z-skóre v rozmedzí -3 až 2,5, pričom u pacientov s ACH je pozorovaný vyšší deficit vo výške v porovnaní s populáciou normálneho veku (tzn. z-skóre ≤ -3) [66]. Mieru neistoty plynúcu z nastavenia modelu nevieme odhadnúť.
- **Neakceptujeme** použitie inkrementu utilít opatrovateľov detských pacientov s ACH, ktorí sú liečení VOZ. Pri hodnotení splnenia podmienok nákladovej efektívnosti sa vychádza z pohľadu verejného zdravotného poistenia, teda z perspektívy platcu na základe §7 zákona 363/2011 Z. z. V slovenskom kontexte preto nemá byť v základnom scenári zohľadnený vplyv liečby na opatrovateľa [73]. Zmena má za následok zvýšenie ICUR o 27,9-tis. €/QALY.
- **Akceptujeme** ročný inkrement utilít u pacientov po prekročení výšky 150 cm bez ohľadu na liečbu. Klinickí experti pre spoločné hodnotenie FINOSE uviedli, že výška 140 – 150 cm je dostatočná pre vykonávanie bežných každodenných aktivít. FINOSE považuje inkrement za klinicky plauzibilný [23 (str. 32, 33)].
- **Akceptujeme** zapracovanie dekrementu utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku, nezpracovanie dekrementu utilít pre opatrovateľov detských pacientov s ACH a nezpracovanie dekrementu utilít z dôvodu AE.

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR do modelu zapracoval vybrané nežiaduce udalosti (Tabuľka 19) prerátané na 1 pacientorok pozorované v štúdií 111-301 po 52-týždňovom sledovaní [1, 28]. Nežiaduce udalosti zo štúdie 111-206 pozorované u mladšej populácie (vek 4 – < 60 mesiacov) do modelu nevstupovali.

Tabuľka 19: Nežiaduce udalosti vstupujúce do modelu

Nežiaduca udalosť	Incidencia na pacientorok
Reakcia v mieste vpichu	0,687
Vracanie	0,004
Hypotenzia	0,002
Hnačka	0,001
Bolesť	0,002

Zdroj: [1 (str. 69)]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Neistotu vyvoláva aplikovanie frekvencie AE pozorované u starších pacientov v štúdiu 111-301 aj na mladších pacientov. Nepredpokladáme však veľký dopad zmien vo výskyte AE na výsledný ICUR. K disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom spojeným s AE v časti 5.2.7.

5.2.7 Náklady

Ukončenie liečby

Do modelu vstupuje ročná miera ukončenia liečby z klinickej štúdie 111-301 (0,86 %), ktorá je aplikovaná na všetkých simulovaných pacientov na liečbe VOZ, tzn. od veku 4 mesiacov. Všetci pacienti ukončujú liečbu VOZ v 15. roku života. Pacienti s prirodzeným priebehom ACH (na SoC) žiadnu liečbu neukončujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nastavenie DR **akceptujeme s neistotou**. Neistota vyplýva z aplikovania ročnej miery ukončenia liečby na celú modelovanú populáciu pacientov. Modelovanie ročnej miery ukončenia liečby pre pacientov vo veku od 4 mesiacov podľa štúdie, v ktorej boli sledovaní pacienti od 5 do menej ako 18 rokov, je akceptovateľné. Dôvodom je rovnaká dĺžka sledovania v oboch štúdiách a podobný podiel pacientov, ktorí dokončili 52-týždňové sledovanie (58/60 v 111-301 [28] a ■■■ v 111-206 [31 (str. 111)]). Neočakávame relevantný vplyv na výsledok.
- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad o ukončení liečby pri dovŕšení 15. roku života (tzn., že pacienti vo veku 14 rokov ešte liečení sú, pacienti vo veku 15 rokov už nie) na základe stanoviska klinických odborníkov konzultujúcich pre DR [5]. SPC VOZ však nešpecifikuje dĺžku podávania v súvislosti s vekom, špecifikuje však hranicu potrebnej AGV znamenajúcu absenciu ďalšieho potenciálu rastu a potrebné preukázanie uzavretie epifýz [15]. Je preto možné, že v reálnej klinickej praxi budú niektorí pacienti liečení aj vo veku viac ako 15 rokov a naopak, u niektorých sa liečba ukončí pred 15. rokom života.

Adherencia pacientov na liečbe

DR modeluje dodržiavanie liečby VOZ na základe údajov z klinickej štúdie 111-301, v ktorej ročne pacienti vynechali v priemere 4,4 dávky [1, 67 (str. 143)]. Adherencia na liečbe v ramene komparátora nebola modelovaná.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**. Modelovanie ročnej miery ukončenia liečby pre pacientov vo veku od 4 mesiacov podľa štúdie, v ktorej boli sledovaní pacienti od 5 do menej ako 18 rokov, je akceptovateľné. Dôvodom je podobný pozorovaný počet vynechaných dávok ročne v štúdiu 111-206 (4,8 dávok; pacienti vo veku 4 – < 60 mesiacov) [43].

Náklady na intervenciu a komparátory

DR v modeli aplikoval navrhovanú dôvernú úhradu za balenie lieku Voxzogo vo výške ■■■ €. Úhrada je rovnaká pre všetky 3 balenia (Tabuľka 3). Za komparátor náklady do modelu nevstupujú [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nulovú úhradu za komparátor **akceptujeme**.

Náklady na následnú liečbu

Následná liečba nie je v modeli zahrnutá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Dôvodom je dostupnosť už len liečby, ktorá sa využíva v rámci manažmentu komplikácií spojených s ochorením ako v prípade pacientov s prirodzeným priebehom ochorenia.

Ostatné náklady

Odvodenie ostatných nákladov DR poskytol v samostatnom dokumente dodanom v rámci žiadosti (*Zdravotná starostlivosť u pacientov s achondropláziou na Slovensku a epidemiológia ochorenia – Súhrnná správa z konzultácie s odborníkmi*) [5]. DR pre určenie nákladov na dlhodobý manažment ochorenia (komplikácie spojené s ACH, návšteva špecialistov) a nežiaducich udalostí použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [68]. Náklady na hospitalizácie boli prepočítané podľa DRG skupín s využitím základnej sadzby za rok 2024 [69] a Katalógu prípadových paušalov pre rok 2024 [70]. Náklady na lieky používané pri manažmente ochorenia pacientov (antibiotiká, analgetiká, protizápalové lieky) boli získané zo ZKL platného k 07/2024 [71]. Používanie analgetík bolo v modeli reprezentované paracetamolom, ktorý nie je hrađený z VZP, a v modeli naň boli uplatnené nulové náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Úhradu za antibiotiká a protizápalové lieky, ktoré do modelu vstupujú pri manažmente ochorenia, sme v súvislosti so zmenou DPH pre lieky neprepočítali vzhľadom na zanedbateľný dopad na výsledný ICUR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý generuje výsledky cez makro aj priamo na hárkoch. Prepočet výsledkov cez hárky je vykonaný do 2 minút, cez makro niekoľko sekúnd. Overovanie modelu preto nie je výrazne časovo náročné. Výsledky získané oboma prepočtami sú konzistentné. Aplikovanie korekcie na polovicu cyklu nie je dostupné pri verzii prepočtu cez makro. Uvedené dopady (časť 5.2) na ICUR po zapracovaní NIHO zmien boli pre rýchlejšie overovanie získané prepočtom cez makro. Reportované výsledky (v DR nastavení aj v NIHO nastavení, časť 5.3) sú získané prepočtom na hárkoch.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model s účinnosťou modelovanou u pacientov mladších ako 5 rokov podľa výsledkov zo štúdie 111-206 (dodaný v odpovedi na výzvu č. 1). Liek Voxzogo nie je v základnom scenári DR pri použití požadovanej úhrady nákladovo efektívny voči štandardnej liečbe s ICUR vo výške ■-tis. €/QALY. Pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti pri prahovej hodnote na rok 2025 (10-násobok HDP) je v základnom nastavení DR potrebná zľava vo výške ■% z požadovanej úhrady a ■% zľava z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne (neupravenej o 5 % DPH). Výsledky sú uvedené nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	VOZ	SoC	VOZ vs. SoC
Roky života (nediskontované)			
QALY (diskontované)			
Náklady (€)			
Lieky + podanie			
Manažment ochorenia			
Nežiaduce udalosti			
Spolu			
Prahová hodnota*, ¹³ [€/QALY]	226 506		
ICUR [€/QALY]			

*aplikovaná prahová hodnota pre rok 2025

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Nezahrnutie komplikácií do modelu (-46,2-tis. €/QALY).
- Nezahrnutie inkrementu utilít pre ošetrovateľov detských pacientov (do 18 rokov) na liečbe VOZ (-33,5-tis. €/QALY).
- Úprava vstupného veku pacientov začínajúcich liečbu z 4+ mesiacov na rozmedzie 4 mesiacov až 14 rokov (+1,3-tis. €/QALY).
- Aplikovanie korekcie na polovicu cyklu spolu s úpravou vzorca (+30-tis. €/QALY).

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje VOZ ICUR voči SoC vo výške 338,8-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tis. €/QALY. VOZ dosahuje klinický prínos voči SoC + █████ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške █████-tis. € (Tabuľka 21).

Aby bol liek Voxzogo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za všetky balenia môže byť maximálne vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární s 5 % DPH vo výške 6 006,59 € a zľavu █████ % voči požadovanej neverejnej úhrade vo výške █████ €.

Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Výsledky	VOZ	SoC	VOZ vs. SoC
Roky života (nediskontované)			
QALY (diskontované)			
Náklady (€)			
Lieky + podanie			
Manažment ochorenia			
Nežiaduce udalosti			
Spolu			
Prahová hodnota*, ¹³ [€/QALY]	226 506		
ICUR [€/QALY]	338 817		

*aplikovaná prahová hodnota pre rok 2025

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

¹³ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 22: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3 *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Použitie krátkodobých dát pre modelovanie dlhodobej účinnosti.** Hoci zdroj prínosu na základe diskusie v časti 5.2.2 akceptujeme, nastavenie produkuje vysokú neistotu.
- **Zdroj údajov a modelovanie kvality života zjednodušené ako funkciu výšky.** DR modeluje kvalitu života zjednodušené ako funkciu výšky. Na kvalitu života vplýva viacero iných aspektov, aj keď výška výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov s ACH. Ďalším zdrojom neistoty je zdroj pre mapovanie EQ-5D – populácia dospelých pacientov bez ACH.
- **Predpoklad o rovnakej miere obnovenia hmotnosti a proporcionality tela ako pri PRAGV.** Nastavenie je spojené s neistotou. Hmotnosť a proporcionálnosť do určitej miery súvisia s výškou tela, avšak závislosť nie je priamoúmerná. V klinických štúdiách a komparatívnych analýzach nebol prínos v ukazovateli pomer segmentov hornej a dolnej časti tela (proporcionálnosť) preukázaný na rozdiel od AGV. Ďalej, ukazovateľ hmotnosť nebol v hodnotení považovaný za relevantný ukazovateľ účinnosti. Dôležitý aspekt v súvislosti s hmotnosťou je často prítomná obezita.
- **Modelovanie prínosu na populácii, ktorá nekorešponduje s NIHO návrhom úpravy indikačného obmedzenia.** Výsledky komparatívnych analýz a RCT nepreukázali jednoznačný prínos liečby VOZ v porovnaní so SoC u pacientov vo veku 0 – menej ako 6 mesiacov. Z tohto dôvodu sme pristúpili k návrhu na úpravu IO, podľa ktorého by liečba bola hrazená pacientom vo veku 6 mesiacov a starším. Model však neumožňuje nastaviť cieľovú populáciu s minimálnym vekom iniciácie liečby 6 mesiacov (iba 4 mesiace), preto nastavenie generuje neistotu. Vzhľadom na 2-mesačný rozdiel medzi populáciami v modeli využívame nastavenie s počiatočným vekom 4 mesiace.
- **Ukončenie liečby v 15. roku života.** DR v modeli aplikuje limitáciu liečby do 15 rokov, aby modeloval uzavretie epifýz a ukončenie rastu. Nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko v skutočnosti môže k zastaveniu rastu dochádzať pred, ale aj po dovŕšení 15 rokov.
- **Predpoklad o konštantnej hmotnosti počas dospelosti.** Nepredpokladáme, že hmotnosť pacienta sa v priebehu rokov nebude meniť.
- **Ukončenie liečby zo štúdie, adhérenca na liečbe a výskyt AE modelované podľa starších pacientov.** Zdrojom pre uvedené aspekty je klinická štúdia 111-301 sledujúca komparatívnu účinnosť VOZ v porovnaní s PLA u pacientov vo veku 5 – menej ako 18 rokov. Údaje sú však aplikované na celú populáciu, t. j. na pacientov vo veku od 4 mesiacov. Nepredpokladáme veľký vplyv na výsledok, no nastavenie je spojené s neistotou.
- **Vylúčenie komplikácií z modelovania.** V NIHO nastavení vyvoláva neaplikovanie komplikácií v modelovaní pozitívnu neistotu. Nastavením dochádza k zrušeniu rozdielu v mortalite medzi pacientmi na VOZ a pacientmi s prirodzeným priebehom ochorenia bez liečby. V praxi však predpokladáme, že istý prínos na výskyt komplikácií VOZ môže mať. Miera pozitívnej neistoty nie je jasná.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Voxzogo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad v tomto prípade rovnako odhadujeme na ■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s nízkou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajov a použitých predpokladov pri výpočte cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

DR uvádza, že do analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) vstupuje populácia pacientov s ACH s neuzatvorenými epizódami vo veku 4 mesiacov a starších [1]. Pre odvodenie počtu pacientov DR využíva stanovisko odborníkov k predpokladanému počtu pacientov, podľa ktorého je v súčasnosti (k 29.04.2024) evidovaných celkovo ■ pacientov s ACH vo veku do 15 rokov (Tabuľka 23) s predpokladanou priemernou ročnou incidenciou 2 narodených detí s touto diagnózou. Dvaja opýtaní odborníci pre DR uvádzajú, že v prevalentnej populácii môžu byť pacienti, ktorí doposiaľ neboli diagnostikovaní, a teda odhadovaný počet pacientov môže byť vyšší [72].

Na odvodenie počtu pacientov za rok 2025 a nasledujúce roky využíva DR odhad odborníkov, predpoklad o konštantnej incidencii (2 pacienti ročne) a predpoklad o ukončení liečby v 15. roku života [1, 72]. K prevalentným ■ pacientom DR arbitrálne pripočítal ■ prevalentných pacientov (■ pacienti) a 2 incidentných pacientov, aby adresoval predpoklad odborníkov o nediagnostikovaných pacientoch [72]. Pacienti vo veku 15 rokov v roku 2024 v liečbe nepokračujú (n = ■; predpoklad o ukončení liečby v 15. roku života; Tabuľka 23).

Tabuľka 23: Odhadované vekové rozloženie pacientov

Vek [roky]	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-21	Spolu
Odhad pacientov podľa klinických odborníkov																		
Počet pacientov	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odhad počtu pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu v roku 2025 podľa DR																		
Počet pacientov	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [72]

Nastavenie BIA

- DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2025 – 2030. Kategorizáciu lieku Voxzogo predpokladá od 01.04.2025.
- DR predpokladá rovnomerný ročný prírastok nových pacientov v každom roku. Vstup pacientov do modelu za daný rok je nastavený na jeho začiatok, tzn., že všetci noví pacienti vhodní na liečbu v danom roku začnú s liečbou v 1. cykle.
- DR používa prepočet na mesačné cykly, do výpočtov vstupuje dávkovanie podľa SPC, ktoré je zohľadnené v mesačnej úhrade za spotrebované balenia.

- Kritériom ukončenia liečby je podľa SPC uzavretie epifýz a absencia ďalšieho rastového potenciálu [15]. Podľa odborníkov konzultujúcich pre DR dochádza k uzavretiu epifýz v priebehu 15. roku života. V BIA preto každý pacient, ktorý dovŕši v danom kalendárnom roku 15 rokov, v liečbe VOZ ďalej nepokračuje. Toto nastavenie v 5-ročnom horizonte ovplyvňuje prevalentných pacientov, ktorí do modelu vstupujú ako konkrétni pacienti rozdelení podľa veku. Ich počet je viazaný na kalendárne roky.
- Do BIA vstupujú náklady na jednotlivé balenia podľa DR navrhovaných úhrad po aplikovaní neverejnej zľavy vo výške ■■■ za balenie (Tabuľka 3). Úhrada za všetky sily lieku je rovnaká. V prípade komparátora sa neuvažuje so žiadnymi nákladmi.
- Adherencia na liečbe je v modeli nastavená na 100 %.

Tabuľka 24: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Penetrácia	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Prevalentní pacienti	■	■	■	■	■
Incidentní pacienti	2	2	2	2	2
Pacienti celkovo	■	■	■	■	■
Pacienti ukončujúci liečbu vo veku 15 rokov na konci daného roka	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roka					
Spolu pacienti liečení v danom roku	■	■	■	■	■
Počet pacientov, ktorí ukončili liečbu pri dovŕšení 15. roku života na konci daného roka	■	■	■	■	■
Pacienti na Voxzogo	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Pacienti na SoC	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Náklady na liek Voxzogo pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■

*náklady na SoC nie sú v modeli zahrnuté

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	0. - 12. mesiac	12 - 24. mesiac	24. - 36. mesiac
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z minulého obdobia			
Spolu pacienti liečení v danom období	■	■	■
Počet pacientov, ktorí ukončili liečbu pri dovŕšení 15. roku života na konci daného kalendárneho roka	■	■	■
Pacienti na Voxzogo	■	■	■
Pacienti na SoC			
Náklady na liek Voxzogo pri požadovanej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu*	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■

*náklady na SoC nie sú v modeli zahrnuté

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme výpočet pacientov vhodných na liečbu ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **S neistotou akceptujeme** zdroj DR pre odvedenie prevalentných a incidentných pacientov (Stanovisko odborníkov [72]). Nie je jasné, či boli pacienti rozdelení do vekových kategórií k dátumu vypracovania stanoviska, alebo bol každý pacient zaradený do danej vekovej kategórie podľa toho, aký vek dosiaha v danom kalendárnom roku bez ohľadu na mesiac narodenia. Podľa názoru oslovenej klinickej odborníčky sa dá na Slovensku očakávať 10 – 15 pacientov vhodných na liečbu VOZ. Toto číslo je nižšie ako počet pacientov podľa odhadu DR. Tento nesúlad vnáša dodatočnú neistotu do odhadu počtu pacientov.
- **Neakceptujeme** modelovanie prevalentných pacientov podľa DR v prvom roku a ich počet sme upravili. DR predpokladá, že v roku 2025 budú vo veku menej ako 1 rok na liečbu vhodní ■■■ pacienti. Uvádza predpoklad, že sa jedná o pacientov narodených v roku 2024. Do tejto vekovej kategórie však spadajú incidentní pacienti za rok 2025, nakoľko pacienti narodení v roku 2024 by mali spadať do vekovej kategórie 1 rok. Z prevalentných pacientov sme teda vylúčili pacientov vo veku < 1 rok.
- **Neakceptujeme** arbitrárne pridaných prevalentných pacientov (■■■ vo veku 10 a ■■■ vo veku 12 rokov) a to na základe predpokladu, že nie všetci pacienti sú diagnostikovaní. Podľa navrhovaného IO je však podmienkou hradenej liečby geneticky potvrdené ochorenie ACH. Títo pacienti teda nie sú diagnostikovaní a v súčasnosti nespĺňajú navrhované IO. Podozrenie na ACH môže lekár nadobudnúť už pri prenatalnom vyšetrení, pričom sú prejavy ochorenia viditeľné už po narodení. Nediagnostikovaným pacientom môže byť vykonaný genetický test prakticky kedykoľvek, čo by však vnášalo neistotu do modelovania, pretože nemáme informáciu, kedy a či k potvrdeniu ACH u nich príde.
- **Akceptujeme** predpoklady o incidentných pacientoch podľa DR.
- Na základe Metodickéj príručky MZ SR [73] sme pri analýze dopadu na rozpočet rozdelili patientsku populáciu nasledovne:
 - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúci indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL; v tomto prípade sú za PSVL považovaní prevalentní pacienti.
 - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.). V tomto prípade sú za PBVL považovaní incidentní pacienti v každom nasledujúcom roku.
- **S neistotou akceptujeme** použitie kalendárnych namiesto plávajúcich rokov pri výpočte počtu pacientov. Neistotu vyvoláva predpoklad DR o ukončení liečby na konci kalendárneho roka, v ktorom pacient dovŕši 15. rok života. V kontexte dostupnosti individuálnych pacientov rozdelených do skupín podľa veku nastavenie DR akceptujeme.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Voxzogo do ZKL od 01.04.2025, penetráciu na úrovni 100 %, dávkovanie a úhradu za balenie lieku Voxzogo.
- **Neakceptujeme** nastavenie DR, podľa ktorého všetci pacienti začnú liečbu v 1. cykle daného roka. Model sme upravili, aby pacienti začínali s liečbou z hľadiska cyklov rovnomerne naprieč celým rokom a nie len v 1. cykle daného roka.
- **Neakceptujeme** predpoklad o 100 % zotrvaní na liečbe. Ukončenie liečby v NIHO nastavení bolo modelované v súlade s prístupom vo FEM (časť 5.2.7 Ukončenie liečby). Pre potreby BIA bola aplikovaná ročná miera ukončenia liečby prerátaná na mesačný cyklus počas celého 5-ročného horizontu. Zdrojom je pozorovaná ročná miera ukončenia liečby zo štúdie 111-301 (0,86 %; výpočet: $1 - (1 - 0,0086)^{(1/12)} = 0,000719$). **Akceptujeme** ukončenie liečby u každého pacienta vo veku 15 a viac rokov.
- **Neakceptujeme** nezohľadnenie vynechaných dávok v modeli. Pre potreby BIA sme použili predpoklad o 4,4 vynechaných dávkach/rok zo štúdie 111-301 (časť 5.2.7 Adherencia pacientov na liečbe).

Tabuľka 27: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2025	2026	2026	2028	2029
PSVL	32				
Penetrácia	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Počet PSQL začínajúcich liečbu VOZ	32	0	0	0	0
PBVL	2	2	2	2	2
Počet PBVL začínajúcich liečbu VOZ	2	2	2	2	2
Pacienti začínajúci liečbu VOZ celkovo	34	2	2	2	2

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

V prípade, že by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu a zároveň čistý dopad na VZP za Voxzogo v tretí rok vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený s nízkou mierou neistoty, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie. Výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 28 a Tabuľka 29).

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Spolu pacienti liečení v danom roku	■	■	■	■	■
Počet pacientov, ktorí ukončili liečbu pri dovŕšení 15. roku života na konci daného roka	■	■	■	■	■
Pacienti na Voxzogo	■	■	■	■	■
Pacienti na SoC	■	■	■	■	■
Náklady na liek Voxzogo pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Voxzogo pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu*	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

*náklady na SoC nie sú v modeli zahrnuté

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	0. - 12. mesiac	12 - 24. mesiac	24. - 36. mesiac
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z minulého obdobia			
Spolu pacienti liečení v danom období	■	■	■
Počet pacientov, ktorí ukončili liečbu pri dovŕšení 15. roku života na konci daného roka	■	■	■
Pacienti na Voxzogo	■	■	■
Pacienti na SoC			
Náklady na liek Voxzogo pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na liek Voxzogo pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)			
Náklady na nahrádzanú liečbu*			
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■

* náklady na SoC nie sú v modeli zahrnuté

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adhérenca?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali prínos liečby VOZ v porovnaní so štandardom liečby u pacientov starších ako 5 rokov v rýchlosti rastu a výške, čo môže pozitívne ovplyvniť kvalitu života pacienta v dlhodobom horizonte, avšak pri krátkodobých dátach prínos preukázaný nebol. U mladších pacientov klinický prínos nie je jednoznačne preukázaný. Pri implementácii VOZ neočakávame výrazné straty na zdraví. Pri podávaní lieku môže u nedostatočne hydratovaných pacientov dôjsť k zníženiu krvného tlaku. Opatrovatelia podávajúci tento liek však sú o možnom výskyte a manažmente tohto nežiaduceho účinku vopred oboznámení. Etickou prekážkou pri generovaní dôkazov môže byť prítomnosť kontrolného ramena bez liečby, kde boli zaradené aj deti krátko po narodení (vek od 3 mesiacov). Kompenzáciou môže byť skutočnosť, že títo pacienti sú liečení VOZ v predĺženom sledovaní.

Klinická odborníčka očakáva významný klinický prínos v prípade skorej liečby VOZ. Predpokladá, že včasnou diagnostikou a liečbou VOZ by mohlo dôjsť k zlepšeniu definitívnej výšky o 20 – 25 cm.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Predpokladáme, že pre odborníkov je súčasný stav nedostupnosti akejkoľvek terapeutickej možnosti neuspokojivý, nakoľko súčasná dostupná liečba sa zameriava na zmiernenie pridružených komplikácií. Nemožnosť indikácie liečby na Slovensku vytvára tlak na lekárov aj zo strany zákonných zástupcov. Administratívnou záťažou lekárov môže byť opakované žiadanie o schválenie úhrady registrovaného lieku, ktorý nie je uvedený v Zozname kategorizovaných liekov a odvolanie voči rozhodnutiu v prípade, že je úhrada zdravotnou poisťovňou zamietnutá. V prípade kategorizovania lieku Voxzogo môže byť výzvou pre lekára rozhodnutie o ukončení liečby, ktoré sa nemusí stretnúť s pochopením pacienta, či opatrovateľov napriek tomu, že bolo založené na objektívnych ukazovateľoch a v súlade s SPC.

Klinická odborníčka vo svojom vstupe žiadnu profesionálnu výzvu neuviedla.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie VOZ ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Klinická odborníčka predpokladá menší efekt liečby VOZ na definitívnu liečbu v prípade iniciácie liečby v adolescentnom veku. Uviedla, že u dievčat po menarché je predpoklad minimálneho efektu liečby VOZ na definitívnu výšku.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Pred indikovaním liečby je potrebné potvrdiť diagnózu genetickými testami. Testy sa vykonávajú pri výskyte charakteristických fyzických znakov, nepredpokladáme preto dodatočnú záťaž. VOZ sa aplikuje raz denne ako subkutánna injekcia v pohodlí domova. Injekčný roztok je pripravovaný opatrovateľom, ktorý musí byť zdravotníckym personálom poučený o príprave a možných nežiaducich účinkoch lieku a ich manažmente. Kategorizovanie VOZ by prinieslo pre pacientov novú terapeutickú možnosť, keďže aktuálne v danej indikácii nie je dostupná žiadna aktívna liečba.

Klinická odborníčka uviedla, že ACH môže byť, v prípade rodiča s ACH, diagnostikovaná už prenatálne. Diagnóza sa potvrdí geneticky vyšetrením mutácie v *FGFR3*. Prvá dávka sa pacientovi podáva v ambulancii, ďalšie dávky podáva rodič (zákonný zástupca), ktorý je lekárom a zdravotnou sestrou poučený o podávaní lieku v domácom prostredí. Dodáva, že pri každej ambulantnej kontrole by mal byť okrem efektivity liečby kontrolovaný spôsob aplikácie a prípadné nežiaduce účinky liečby.

Podľa OZ Palčekovia je aplikácia lieku rýchla a nijako zásadne neovplyvňuje pacienta v bežnom živote a nevyžaduje si jeho úpravu. Potrebné je však dodržiavať liečebný režim (pravidelná aplikácia a kontroly u lekára).

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia je iniciácia hradenej liečby podmienená vhodnými genetickými testami potvrdenou achondropláziou. Liek môže predpísať detský endokrinológ. Hradenie liečby podľa návrhu DR nemá podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [1].

Podľa SPC liečbu vozoritidom môže začať a riadiť iba lekár kvalifikovaný v oblasti liečby rastových porúch alebo kostnej dysplázie. Liečba týmto liekom sa má ukončiť v prípade potvrdenia, že nie je ďalší rastový potenciál na základe rýchlosti rastu < 1,5 cm/rok, a uzavretia epifýz [15].

Klinická odborníčka uviedla, že liečivo by mal predpisovať detský endokrinológ alebo diabetológ. Odborníčka predpokladá prvý predpis na obdobie 1 mesiaca, aby sa zistila tolerancia daného liečiva u konkrétneho pacienta. V opačnom prípade by nemal byť predpis zrealizovaný. Pri tolerancii liečby predpokladá preskripciu lieku na obdobie 6 mesiacov. Minimálne raz ročne by mala byť hodnotená efektivita liečby. V prípade ročného nárastu výšky o menej ako 1,5 cm liečba nemá byť indikovaná.

DR v navrhovanom indikačnom obmedzení nepodmieňuje úhradu lieku predchádzajúcim súhlasom poisťovne. NIHO navrhuje zvážiť úpravu IO pridaním predchádzajúceho súhlasu poisťovne a to vzhľadom na vysokú jednotkovú cenu liečiva a špecifické podmienky úhrady, ktoré podmieňujú ukončenie liečby (zastavený potenciál rastu).

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

OZ Palčekovia očakávajú zlepšenie rastu a telesnej proporcie, zmiernenie alebo úplné odstránenie pridružených diagnóz ako napríklad vyrovnanie nôh a chrbtice, zlepšenie ORL problémov, úprava chrupaviek či charakteristických črt tváre u ľudí s ACH alebo rozšírenie foramen magnum. Predpokladajú celkové zlepšenie kvality života vo všetkých oblastiach (vymiznutie bolesti, lepší prístup k vzdelaniu, zvýšenie zamestnanosti, sociálna akceptácia a samostatnosť). Poukazujú na skúsenosť pacienta liečeného VOZ (približne 9-mesačné obdobie), u ktorého je pozorované zlepšenie v raste, vyrovnávanie končatín, zlepšenie jemnej a hrubej motoriky alebo zmiernenie ORL ťažkostí. Zároveň u neho neevidujú výskyt nežiaducich udalostí.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

OZ Palčekovia otvorilo otázku potreby zriadenia špecializovaného pracoviska pre pacientov s ACH. Kvôli nízkemu výskytu ochorenia poukazuje na problém pri hľadaní špecialistov so skúsenosťami v problematike, pričom dodáva, že veľa lekárov nemá alebo má len minimálne praktické skúsenosti. Súčasným vylučujúcim faktorom pre liečbu VOZ je podľa OZ práve jej nákladovosť. Cena lieku má byť podľa vstupu OZ pre samoplatcu likvidačná. Evidujú jedno dieťa, samoplatcu, liečené v Čechách, ale aj pacienta, ktorý sa kvôli dostupnosti liečby presťahoval do Nemecka.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Zástupca OZ Palčekovia pre NIHO uviedol, že pacienti s ACH sú celý život odkázaní na asistenciu druhej osoby, najčastejšie sú to príbuzní (rodič, súrodenec, partner), učitelia, školskí asistenti alebo profesionálni opatrovatelia. Pacient potrebuje pomoc pri samoobslužných činnostiach (hygiena, obliekanie, obúvanie), nutný je aj sprievod pacienta pri pohybe mimo bydliska (prekážkou je výške neprispôsobené prostredie – MHD, výťah, nákupné vozíky, bankomat, verejné toalety, vysoké pulty na úradoch a i.). Pacienti sa častokrát ocitajú v hmotnej núdzi a sú odkázaní na finančnú pomoc rodiny, sociálne dávky a príspevky.

S liečbou VOZ OZ očakáva vyššiu samostatnosť ľudí s ACH, lepší prístup k vzdelaniu, širšie spektrum pracovných možností a akceptáciu spoločnosti.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti, resp. ich zákonní zástupcovia by podľa OZ Palčekovia mali byť poučení o postupe pri zarábaní lieku, skladovaní a jeho následnej aplikácii. Pre čo najvyššiu adhérenciu na liečbe je potrebná neustála komunikácia pacienta s lekárom. Zástupca OZ uvádza, že pacientov s ACH na Slovensku je málo. Všetci majú byť organizovaní v OZ Palčekovia a dispenzarizovaní v odborných ambulanciách, čo má podľa zástupcu zabezpečiť dobrú adhérenciu na liečbe.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

VOZ sa podáva pediatrickým pacientom do momentu, kedy nie je potvrdený ďalší rastový potenciál, a uzavretia epifýz. Užívanie VOZ sa v prípade gravidity preventívne neodporúča. Počas laktácie sa VOZ nemá užívať, nakoľko sú dostupné údaje o vylučovaní VOZ do materského mlieka.

Vzájomná lieková interakcia VOZ sprostredkovaná cytochrómom P450 alebo transportérmi nebola v *in vitro* klinických štúdiách potvrdená.

Pacienti s významnými KV ochoreniami a pacienti užívajúci lieky proti vysokému tlaku boli vylúčení z klinických skúšaní a nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liečby. U málo hydratovaných pacientov sa môžu po podaní lieku vyskytnúť príznaky zníženého tlaku krvi (závraty, nevoľnosť, či únava) [15].

Autori

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Mgr. Katarína Colotková

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Mgr. Filip Tomek

Rola autorov: ZK je prvou autorkou hodnotenia; KC je druhou autorkou hodnotenia; FT supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LŠ supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník: doc. MUDr. Miriam Kuricová, PhD.

Pacientske organizácie: OZ Palčekovia: Juraj Vranka

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Katona Z., Colotková K., Šeliga L., Tomek F.: Liečivo vozoritid (Voxzogo) na liečbu pacientov s achondropláziou vo veku 4 mesiacov a starších, ktorých epifýzy nie sú uzavreté. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L84; 2025; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunethta.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Voxzogo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 34759 – 34761 – typ A1P – Voxzogo (vosoritid); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34760>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] UpToDate; Achondroplasia; Carlos A Bacino, MD, FACMG; Sihoun Hahn, MD, PhD; Niloufar Tehrani, MD; topic last updated: Dec 08, 2023; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/achondroplasia>
- [3] Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. 2017;246(4):291-309. doi:10.1002/dvdy.24479.
- [4] Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2297-2316. doi:10.1002/ajmg.a.61787.
- [5] DR; Evidensa; ZDRAVOTNÁ STAROSTLIVOSŤ U PACIENTOV S ACHONDROPLÁZIOU NA SLOVENSKU A EPIDEMIOLOGIA OCHORENIA Súhrnná správa z konzultácie s odborníkmi. Júl 2024.
- [6] Stanovisko odborníkov k predpokladanému počtu pacientov s ACH na Slovensku; poskytnuté MZ SR formou Iných podaní.
- [7] SAZCH; Achondroplázia; dostupné 08/224 z odkazu: <https://sazch.sk/achondroplazia/>
- [8] Tichá Ľ. Achondroplázia. Encyklopédia zriedkavých chorôb. *Pediatr. prax*, 2020;21(2):70-71. Solen; dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.solen.sk/storage/file/article/PED_2_2020_final%20%E2%80%93%20Ticha.pdf
- [9] McDonald EJ, De Jesus O. Achondroplasia. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559263/>
- [10] Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC; COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20201010. doi:10.1542/peds.2020-1010
- [11] Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1. Published 2019 Jan 3. doi:10.1186/s13023-018-0972-6.
- [12] MZ SR, Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. Dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [13] Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-189. doi:10.1038/s41574-021-00595-x.
- [14] Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):333. Published 2021 Jul 31. doi:10.1186/s13023-021-01971-6.
- [15] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Voxzogo; dostupné 08/2024 z odkazu: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231024160843/anx_160843_sk.pdf
- [16] EMA; Voxzogo; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo#related-medicines>
- [17] EMA; Voxzogo; EMA/410364/2023 Summary of opinion (post authorisation); dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-voxzogo-ii-06_en.pdf
- [18] EMA; Voxzogo; EU/3/12/1094 - orphan designation for treatment of achondroplasia; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-12-1094>
- [19] NICE; Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years [ID3807]; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700>
- [20] NICE; Vosoritide for treating achondroplasia in people 4 months and over [ID6488]; dostupné 12/2024: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11528>
- [21] SÚKL; konanie k lieku Voxzogo; spisová značka SUKLS229753/2022; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS229753%2F2022>
- [22] SÚKL; konanie k žiadosti o zrušenie výšky a podmienok úhrady lieku Voxzogo; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS214947%2F2023>
- [23] FINOSE joint assessment report Voxzogo (vosoritide); Date of publication of report: 2023-09-22; dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/v/voxzogo_akondroplasi---finose-rapport_2023.pdf
- [24] NCT06164951; Infigratinib; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06164951?cond=Achondroplasia&aggFilters=phase:2%203&intr=infigratinib&rank=3>
- [25] NCT05598320; TransCon CNP; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05598320?cond=Achondroplasia&aggFilters=phase:2%203&rank=9>
- [26] NCT06067425; SAR442501; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06067425?cond=Achondroplasia&aggFilters=phase:2%203&rank=20>
- [27] Štúdiá 111-301 (NCT03197766); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03197766>
- [28] Štúdiá 111-301; Savarirayan, R., et al., Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020. 396(10252): 684-692.

- [29] Štúdiá 111-302 (NCT03424018); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03424018>
- [30] Štúdiá 111-206 (NCT03583697); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03583697>
- [31] Ref (36); Štúdiá 111-206; Final Clinical Study Report; A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months.
- [32] Štúdiá 111-208 (NCT03989947); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03989947>
- [33] Ref (175); BioMarin. Data on file. Natural History Integrated Analyses Report Updated December 2022: Ages <5 Years. 2022.
- [34] odpoveď DR na výzvu č. 1; INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY zverejnené na portáli kategorizácie v sekcii „iné podania“ dňa 11.12.2024.
- [35] Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Bober MB, Gough E, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME, Modaff P, Pauli RM, Rodriguez-Buritica DF, Serna ME, Smid C, Liu C, McGready J. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 23;16(1):522. doi: 10.1186/s13023-021-02141-4. PMID: 34949201; PMCID: PMC8697459.
- [36] Štúdiá 111-901 (NCT01603095); dostupné 11/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01603095>
- [37] Štúdiá 111-202 (NCT02055157); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02055157>
- [38] Štúdiá 111-202; Clinical Study Report; A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. BIOMARIN.
- [39] Štúdiá 111-205 (NCT02724228); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02724228>
- [40] Štúdiá 111-205; Efficacy Update Report for 111-205 (Data cut-off 25 February 2022). BIOMARIN
- [41] Štúdiá 111-209 (NCT04554940); dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04554940>
- [42] Ref (95); Štúdiá 111-208; Interim Clinical Study Report: Data-cut 12 September 2019. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months (Study 111-206) And A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Study 111-208) BIOMARIN.
- [43] Štúdiá 111-206; Savarirayan R, Wilcox WR, Harnatz P, et al. 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;8(1):40-50. doi:10.1016/S2352-4642(23)00265-1.
- [44] Štúdiá 111-302; Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021;23(12):2443-2447. doi:10.1038/s41436-021-01287-7.
- [45] Ref (27); štúdiá 111-302; Interim Clinical Study Report; A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia; 17 June 2020; Biomarin
- [46] Growth disorders; *Pediatrics Endocrine*, A chapter in *Core Concepts of Pediatrics*, 2nd Edition; dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.utmb.edu/pedi_ed/CoreV2/Endocrine/Endocrine4.html
- [47] PedsQL; dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.pedsqol.org/about_pedsqol.html
- [48] PedsQL; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.corc.uk.net/outcome-experience-measures/paediatric-quality-of-life-pedsqol/>
- [49] 111-208; protokol klinickej štúdie
- [50] Huang IC, Thompson LA, Chi YY, et al. The linkage between pediatric quality of life and health conditions: establishing clinically meaningful cutoff scores for the PedsQL. *Value Health.* 2009;12(5):773-781. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00487.x
- [51] Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Dörr HG, Quitmann J. Psychometric properties of the quality of life in short statured youth (QoLISSY) questionnaire within the course of growth hormone treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):49. Published 2019 Mar 18. doi:10.1186/s12955-019-1118-9.
- [52] Loftus J, Quitmann J, Valluri SR. Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatrogen versus once-daily somatropin. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(2):175-184. doi:10.1080/03007995.2023.2290623
- [53] About the WeeFIM; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.familyhopecenter.com/weefim/>
- [54] Štúdiá 111-206; Clinical Study Protocol; dostupné 08/2024 z odkazu: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/97/NCT03583697/Prot_000.pdf
- [55] ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire; dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.qualitymetric.com/health-surveys/itqol-infant-toddler-quality-of-life-questionnaire/>
- [56] Ref (29); štúdiá 111-302; Efficacy Update Report for 111-302 (Data cut-off 25 February 2022); Biomarin
- [57] 111-208 Interim Clinical Study Report 26 January 2022 Report Body; odpoveď na žiadosť o súčinnosť.
- [58] GBA; GB-A. Federal Joint Committee. Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Vosoritide (achondroplasia, ≥ 2 years). 18 March 2022; dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8358/2022-03-18_AM-RI-XII_Vosoritid_D-737_TrG_EN.pdf

- [59] CHMP assessment report, 24 June 2021, Voxzogo International non-proprietary name: vosoritide Procedure No. EMEA/H/C/005475/0000; dostupné 08/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [60] EMA Assessment report, 14 September 2023, Voxzogo International non-proprietary name: vosoritide Procedure No. EMEA/H/C/005475/II/0006; dostupné 08/2024 odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [61] Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, Hagenäs L. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018 Aug;176(8):1723-1734. doi: 10.1002/ajmg.a.38853. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30070757.
- [62] Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):364-71. doi: 10.1093/ajcn/88.2.364. PMID: 18689372.
- [63] Ševčíková, et al. Telesný vývoj detí a mládeže v SR: výsledky VI. celoštátneho prieskumu v roku 2001. Bratislava - Úrad verejného zdravotníctva, 2004.
- [64] NCPE; NCPE Technical Summary, Vosoritide for the treatment of achondroplasia in patients aged two years and older whose epiphyses are not closed. 05/10/2023; dostupné 12/2024 z odkazu: <https://www.ncpe.ie/vosoritide-voxzogo-hta-id-22028/>
- [65] Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):407-412. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02901.x
- [66] Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, Delgado B, Wilcox WR, Philips J, Owen N, Bacino CA, Tofts L, Charrow J, Polgreen LE, Hoover-Fong J, Arundel P, Ginebreda I, Saal HM, Basel D, Font RU, Ozono K, Bober MB, Cormier-Daire V, Le Quan Sang KH, Baujat G, Alanay Y, Rutsch F, Hoernschemeyer D, Mohnike K, Mochizuki H, Tajima A, Kotani Y, Weaver DD, White KK, Army C, Larrimore K, Gregg K, Jeha G, Milligan C, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. *Genet Med*. 2022 Dec;24(12):2444-2452. doi: 10.1016/j.gim.2022.08.015. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36107167.
- [67] Ref (26); štúdia 111-301; A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia Final.
- [68] MZ SR, Databáza jednotkových nákladov; dostupné 10/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [69] Základné sadzby pre rok 2024; dostupné 06/2024 z odkazu: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338
- [70] DRG; Katalóg prípadových paušálov pre rok 2024; dostupné 10/2024 z odkazu: <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>
- [71] Zoznam kategorizovaných liekov 1.7.2024 – 31.7.2024; dostupné 12/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202407>
- [72] Žiadosť DR; Stanovisko k predpokladanému počtu pacientov s achondropáziou na Slovensku; 29.04.2024.
- [73] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku – Farmako-ekonomický rozbor na účely kategorizácie liekov; dostupné na: <https://health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	doc. MUDr. Miriam Kuricová, PhD.
Názov organizácie	Detské oddelenie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu, Kollárova 282/3, 034 91 Ľubochňa JLF UKB, Malá Hora 4/A, 03601 Martin
Pracovná pozícia	Primár Detského oddelenia NEDÚ v Ľubochni Garant špecializácie Detská endokrinológia a diabetológia JLF UKB v Martine
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Achondroplázia je spôsobená mutáciami v FGFR3 géne, čo vedie k poruche enchondrálnej osifikácie kostí, incidencia sa udáva 1:25 000, dedičnosť je autozomálne dominantná, avšak 90% detí sa rodí s de novo mutáciami. Typický je dysproporcionálny rast s veľmi krátkymi končatinami a hyperlordózou chrbtice (priemerná definitívna výška mužov 131 cm, žien 124 cm), brachycefalická lebka hruškovitého tvaru, výrazné čelo, nadočnicové oblúky a mandibula, diagnostika je možná už prenatálne. Dôležitým parametrom pri posudzovaní efektu terapie pri poruchách rastu je zmena Z-skóre výšky za rok, ďalej sa hodnotí rastová rýchlosť v cm za rok. 2. Klinicky významná odpoveď pri substitučnej liečbe detí s deficitom rastového hormónu bola hodnotená v prípade, že zmena Z-skóre výšky bola viac ako 0,5 po roku liečby rastovým hormónom. V prípade achondroplázie doteraz nebola stanovená klinicky významná odpoveď po liečbe vozoritidom. Na základe klinických štúdií bola priemerná zmena Z-skóre

	<p>výšky za obdobie 52 týždňov 0,25 u detí mladších ako 5 rokov (Savarirayan R. et al.: Lancet Child Adolesc Health 2024, 8(1):40-50), staršie deti liečené vozoritidom narástli za rovnaké obdobie v priemere o 1,57 cm viacej ako placebo (Savarirayan R. et al.: Lancet 2020, 5,396(10252):684-692).</p> <p>3. Hodnotené liečivo vozoritid môže mať významný klinický efekt na rast dieťaťa s achondropláziou predovšetkým v prípade, ak by začala v nízkom veku dieťaťa. Včasnou diagnostikou achondroplázie a liečbou vozoritidom by mohlo dôjsť k zlepšeniu definitívnej výšky až o 20-25 cm u pacientov s achondropláziou.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Vzhľadom na incidenciu ochorenia 1:25 000 očakávam maximálne 10-15 pacientov vhodných na liečbu vozoritidom na Slovensku.</p> <p>2. Klinický efekt liečby bude najvýraznejší pri dlhodobom užívaní liečby vozoritidom v detskom veku. Pri iniciácii liečby v adolescencii je predpoklad menšieho efektu liečby na definitívnu výšku pacienta s achondropláziou, najmä u dievčat po menarché je predpoklad minimálneho efektu liečby vozoritidom na definitívnu výšku. Liečba sa ukončuje, pokiaľ je prírastok na výške menej ako 1,5 cm za rok.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>-</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. V prípade rodiča s achondropláziou je diagnostika možná už prenatálne, riziko ochorenia dieťaťa je 50%. Ak sú obaja rodičia s achondropláziou, riziko je tiež 50%, navyše je tam 25% riziko potratu alebo mŕtveho plodu v prípade homozygotnej alebo zmiešanej heterozygotnej mutácie. Avšak až 90 % ochorení vzniká de novo mutáciou, podozrenie na ochorenie môže tiež vzniknúť prenatálne na základe suspekcie na usg, zvyčajne sa však diagnostikuje v batolivom alebo predškolskom veku na základe disproporcionálneho zníženého rastu, diagnóza sa potvrdí genetickým vyšetrením – mutácia v FGF3R géne</p> <p>2. V súčasnosti na Slovensku je možná len symptomatologická liečba detí s achondropláziou – liečba recidivujúcich otitíd v dôsledku zúženia Eustachovej trubice, liečba ortopedických ťažkostí, kyfioskoliózy, spánkového apnoe...</p> <p>3. ŠDTP poruchy rastu</p> <p>4. -</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečba vozoritidom sa aplikuje podkožne v dávke 15-30 ug/kg 1x denne po jedle, pričom vyššia dávka sa podáva najmenším deťom, iniciácia liečby je v prípade geneticky potvrdenej diagnózy možná od veku 4 mesiacov. Po prvotnej edukácii a aplikácii lekárom a zdravotnou sestrou v priestoroch ambulancie je následne podávaná rodičmi (zákonnými zástupcami) dieťaťa v domácom prostredí. Pri každej ambulantnej kontrole by okrem efektivity liečby mal byť kontrolovaný spôsob aplikácie a prípadné nežiaduce účinky liečby.</p>

Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nemám informácie.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Nie.
G0009 1. Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií? 2. Na aké obdobie by ste očakávali možnosť predpisania lieku Voxzogo (napr. na mesiac/na 3 mesiace/na 6 mesiacov dopredu)? Je predpis lieku viazaný na kontrolu pacienta?	1. Detský endokrinológ a diabetológ 2. Prvý predpis lieku by mal byť na obdobie 1 mesiaca, v prípade, že by liek viedol k významnejším nežiadúcim udalostiam, ďalší predpis nebude zrealizovaný. Pri tolerancii liečby by bola ideálna možnosť preskripcie na obdobie 6 mesiacov. Minimálne 1x ročne hodnotená efektívnosť liečby, pokiaľ by bol nárast výšky za rok menej ako 1,5 cm, liečba ďalej nebude indikovaná.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • Achondroplázia je spôsobená mutáciami v FGFR3 géne, čo vedie k poruche enchondrálnej osifikácie kostí, incidencia sa udáva 1:25 000, dedičnosť je autozomálne dominantná, 90 % detí sa rodí s de novo mutáciami. • Typický je dysproporcionálny rast s veľmi krátkymi končatinami a hyperlordózou chrbtice (priemerná definitívna výška mužov 131 cm, žien 124 cm), brachycefalická lebka hruškovitého tvaru, výrazné čelo, nadočnicové oblúky a mandibula, diagnostika je možná už prenatálne. • Vozoritid je rekombinantný analóg C-typu nátriuretického peptidu, ktorý podľa klinických štúdií zlepšuje rastovú rýchlosť u detí s geneticky potvrdenou achondropláziou. • Na základe klinických štúdií bola priemerná zmena Z-skóre výšky za obdobie 52 týždňov 0,25 u detí mladších ako 5 rokov, deti liečené vozoritidom narástli za toto obdobie v priemere o 1,57 cm viacej ako placebo. • Včasnou diagnostikou achondroplázie a liečbou vozoritidom by mohlo dôjsť k zlepšeniu definitívnej výšky až o 20-25 cm u pacientov s achondropláziou. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinického odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	Juraj Vranka
Názov organizácie	Palčekovia, o.z.
Pracovná pozícia	Podpredseda
Krátky opis organizácie	Združenie Palčekovia o.z. je otvorené všetkým ľuďom malého veku, rodičom detí malého veku, ale i všetkým našim sympatizantom. Snažíme sa presadzovať naše oprávnené záujmy v sociálnej, legislatívnej, zdravotnej i vzdelávacej oblasti. Ďalej poskytujeme informácie, pomoc a kontakty, ktoré môžu byť nápomocné všetkým Palčekom. Naše osobné skúsenosti sú nenahraditeľnými informáciami. Preto združujeme Palčekov, aby sme o sebe vedeli, komunikovali medzi sebou a vzájomne si pomáhali. Medzi Palčkami sa vytvoril kamarátsky vzťah a mnohí sa medzi sebou navštevujeme aj niekoľkokrát do roka.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Informácie sme zozbierali na základe vzájomnej komunikácie medzi rodičmi, ktorí majú niekoľkoročné skúsenosti s touto diagnózou a dospelými ľuďmi s achondropláziou (niektorí trpia sami achondropláziou, niektorí majú dieťa s týmto genetickým ochorením). Rovnako sme čerpali informácie od rodičov dieťaťa s achondropláziou, ktoré sa ako samoplatca lieči v ČR, zo správ od lekára tohto dieťaťa.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Nakoľko sa jedná o vrodené genetické ochorenie, teda človek sa s achondropláziou narodí, nie je možné odpovedať na túto otázku.
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrad, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?	Pacienti s týmto ochorením sú od útleho veku až po starobu odkázaní na asistenciu druhej osoby. Opatrovatelia zažívajú najmä nasledovné situácie: <ol style="list-style-type: none"> 1. Asistencia v oblasti samoobslužných činností <ul style="list-style-type: none"> – pomoc pri obliekaní (ťažkosti pri obliekaní ponožiek, spodného prádla), obúvaní, použití toalety – pre krátke horné končatiny nemôžu vykonať samostatne základnú osobnú hygienu po použití toalety, nedočiahnu na splachovanie, hygienu, pri umývaní tela (nedosiahne na chrbát), vlasov... 2. Asistencia v sociálnej oblasti <ul style="list-style-type: none"> – cesta do škôlky, školy, zamestnania (dieťa ani dospelý človek s achondropláziou nedosiahne na tlačidlo vo verejnej doprave – nevyhnutnosť sprevádzajúcej osoby, resp. Využitie špeciálne

<p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>upraveného automobilu), použitie schodov, nástup/výstup do/z MHD, nákupy – na vyššie regály nedočiahnu, veľmi problematické je používanie nákupných košíkov, úrady – vysoko postavené pulty, výťahy – nedočiahnu na gombíky, vypínače, kľučky, zvončeky, bankomaty, okná</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Asistencia v zdravotnej oblasti <ul style="list-style-type: none"> – časté sprievodné návštevy odborných ambulancií, nákup liekov a zdravotníckeho materiálu, rehabilitácie 4. Asistencia vo finančnej oblasti <ul style="list-style-type: none"> – nakoľko dospelé osoby s achondropláziou sa kvôli obmedzenému výberu povolania a sekundárnym zdravotným problémom častokrát ocitajú v hmotnej núdzi, sú odkázaní aj na finančnú pomoc, hlavne čo sa týka: podpora v nezamestnanosti, náklady na rekvifikáciu, sociálne príspevky - úpravy auta, príspevok na pohonné hmoty, úpravy WC, nábytku, nákup pomôcok hlavne v škole, debarierizácia, špeciálny nábytok, úprava šatstva, obuvi ...) Ľudia s achondropláziou sú znevýhodnení pri uzatváraní individuálnych zdravotných a rizikových poisťok. <p>Najčastejšie asistenciu vykonávajú rodičia, príbuzní (najmä súrodenci, manželia/partneri), učitelia, školskí asistenti, profesionálni opatrovatelia. Dieťa s achondropláziou využíva pedagogického asistenta v prostredí materskej školy a základnej školy. V dospelosti človek s achondropláziou využíva služby opatrovateľov, rodičia detí s achondropláziou využívajú sociálny príspevok na opatrovanie. Rodičia, partneri, súrodenci, starí rodičia.</p>
Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Diagnóza je potvrdená výlučne na základe genetického vyšetrenia, ktoré sa štandardne robí vo veku 3 mesiacov dieťaťa. O výsledku a teda potvrdení tohto ochorenia sú rodičia informovaní zväčša do troch mesiacov od odberu krvi.</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pediater vykonáva bežné vyšetrenia a úkony a po ich absolvovaní odosiela pacienta do odborných ambulancií. <p>Deti a dospelí s achondropláziou sú sledovaní v nasledovných odborných ambulanciách, ktoré pacient navštevuje minimálne raz za pol roka, v prípade rehabilitácií je nevyhnutné cvičenie raz za týždeň s rehabilitačným pracovníkom, v prípade logopédie ide o každodenné cvičenie a návštevu ambulancie raz za mesiac:</p> <ul style="list-style-type: none"> – genetika, – neonatológia, – endokrinológia, – ortopédia, – neurológia, – neurochirurgia, – antropometria, – fyzioterapeutická ambulancia, – metabolická ambulancia, – imunoalergológia, – otorinolaryngológia, – oftalmológia, – pneumoftziologická ambulancia, – stomatologická ambulancia, – čelustná ortopédia, – čelustná chirurgia, – kardiológia-diabetológia, – dietologická ambulancia, – gastroenterologická ambulancia, – logopédia.

	<p>Raritné ochorenie – achondroplázia, ktoré spôsobuje disproporčnosť skeletu človeka tzv. dwarfizmus je vrodené, geneticky podmienené ochorenie, ktoré je spôsobené mutáciou v receptore pre fibroblastový rastový faktor. Následkom je nedostatočný rast kosti do dĺžky, pričom ich štruktúra vyzerá inak, v porovnaní so zdravým človekom. Okrem signifikantne skrátenej horných a dolných končatín spôsobuje toto ochorenie celú plejádu iných komplikácií a zdravotných problémov:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Krátky vzrast: achondroplázia spôsobuje extrémne krátky rast, čo môže viesť k problémom s postavou a sociálnymi vzťahmi. – Problémy s chrbticou: sklon k vývoju kriviek chrbtice, ako je skolióza, kyfóza alebo lordóza; tieto deformity môžu spôsobiť bolesť a obmedziť pohybovú schopnosť. – Problémy s kĺbmi: bolesti kĺbov, stuhnutosť a obmedzená pohyblivosť; vonkajšia rotácia bedier. – Problémy s dýchaním: sklon k problémom s dýchaním v dôsledku skrátenej krku a stlačenia hrudníka, nočné chrápanie. – Problémy so sluchom: achondroplázia môže spôsobiť problémy so sluchom, keďže tvar uší a stavba stredného ucha môžu byť ovplyvnené. – Zubné problémy: Deformácie tváre a čeľuste môžu viesť k problémom s postavením zubov a orofaciálnym problémom. – Zvýšené riziko obezity: zvýšené riziko nadváhy a obezity, čo môže spôsobiť ďalšie zdravotné komplikácie. – Ostatné zdravotné problémy: diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárne choroby a i.). <p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> – analgetiká pre časté bolesti končatín, chrbtice, hlavy, – anestetiká – opakované operácie, MR vyšetrenia, CT vyšetrenia, sonografické vyšetrenia... – antibiotiká, antihistaminiká a kortikoidy pre časté ORL problémy, – lieky na tlak a diabetes, – protetické pomôcky (ortézy, korzety, bandáže, špeciálne upravená obuv, špeciálne ortopedické vložky do topánok, prilby kvôli neskorému uzavretiu fontanely, zubné strojčeky a trejneri...) <p>1. V súčasnosti nie je okrem lieku Voxzogo dostupná žiadna iná liečba na toto ochorenie.</p> <p>Všetky vyššie uvedené lieky na pridružené ochorenia majú nepriaznivý vplyv pre organizmus a predstavujú záťaž hlavne pre pečeň a obličky.</p>
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Určite by pomohlo zriadenie špecializovaného pracoviska/ambulancie na Slovensku pre pacientov s achondropláziou. Keďže sa jedná o raritné ochorenie, je problém nájsť špecialistov so skúsenosťami v tejto problematike, veľa lekárov nemá alebo má len minimálne praktické skúsenosti. Preto sú rodičia často krát nútení na samoštúdium.</p>
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>V zdravotnej oblasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> – očakávané zlepšenie rastu, disproporcie tela; – zmiernenie alebo úplné odstránenie pridružených diagnóz (vyrovnanie nôh zakrivených do O, vyrovnanie chrbtice, zlepšenie ORL problémov, úprava chrupaviek, ktoré sa nepremieňajú na kosť, mal by dorásť koreň nosa a mali by sa zminimalizovať alebo úplne odstrániť charakteristické črty tváre pre achondropláziu (vypuklé čelo, hypoplázia strednej faciálnej časti, ortodontické problémy..); – rozšírenie mozgovno-miechového kanála; – odstránenie bolesti, ktorou trpia (bolesti hlavy, krčnej chrbtice, kĺbov, kolien...); – celkové zlepšenie kvality života po zdravotnej stránke. <p>V sociálno-ekonomickej oblasti:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - lepší prístup k vzdelaniu, zvýšenie šance lepšie sa zamestnať (otvorí sa širšie spektrum pracovných možností); - sociálna samostatnosť a akceptácia v spoločnosti. <p>Zlepšilo by celkovú kvalitu života vo všetkých oblastiach. Viac k tejto otázke nájdete aj v odpovedi D0014</p> <p>Výhody: umožnenie očakávanej liečby, či by sa pacientom radikálne zlepšila kvalita života vo vyššie uvedených oblastiach..</p> <p>Nevýhody: žiadne.</p>
<p>D0017</p> <p>Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?</p> <p>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</p>	<p>informovať NÚDCH v Bratislave.</p> <p>Ďalší pacient zo Slovenska je ako samoplatca liečený v ČR. Liečba je účinná. Pacient po ¾ roku pozoruje úspechy podložené aj lekárskymi správami v raste, vyrovnávaní končatín, v celkovom zlepšení jemnej aj hrubej motoriky, zlepšeniu zdravotného stavu v ORL oblasti.</p> <p>Podľa vyjadrenia lekára z 8.4.2024 „na liečbe Voxzogo (10/2023) priaznivá rustová dynamika.</p> <p>Na poslednej strane tohto dokumentu uvádzame tabuľku zostavenú Prof. MUDr. Šumníkom, kde je vidieť pozitívny účinok lieku v rámci trojmesačných kontrolných vyšetrení.</p> <p>Tretí pacient zo Slovenska sa kvôli dostupnosti liečby presťahoval do Nemecka. Tiež vie poskytnúť potrebnú dokumentáciu, ktorá hovorí o úspešnosti liečby.</p>
<p>C0005 , F0005</p> <p>Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>Klinické štúdie nepreukázali žiadne riziko poškodenia zdravia pacienta predmetným liečivom. Najčastejším vedľajším účinkom je začervenanie v mieste vpichu. V Českej republike sú liekom Voxzogo liečené všetky deti s achondropláziou, ktorým odborní lekári liečbu odporúčili. Nemáme od nich žiadnu informáciu o nepriaznivých vedľajších účinkoch lieku počas prebiehajúcej liečby.</p> <p>Na Slovensku sú liečené dve deti s achondropláziou, pričom jedno dieťa je samoplatcom v ČR, od nich máme vyjadrenie, ktoré potvrdzuje fakt, že v rámci trištvrtoročného užívania lieku neevidujú žiadne vedľajšie účinky.</p>
<p>H0203</p> <p>Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Je potrebné úvodné poučenie zo strany zdravotného personálu o postupe pri zarábaní lieku, skladovaní a následnej jeho aplikácii. Aby pacient dodržiaval tieto postupy, je dôležitá komunikácia pri pravidelných kontrolách medzi pacientom a lekárom.</p> <p>Pacientov s achondropláziou je na Slovensku málo, pričom všetci sú dispenzarizovaní v odborných ambulanciách a organizovaní v patientskej a občianskej organizácii Palčekovia, tým pádom nehrozia riziká neadherencie, že by liečba nebola pacientom užívaná.</p>
<p>H0012</p> <p>Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Aktuálne výlučne finančné faktory – cena lieku je pre bežnú rodinu absolútne likvidačná.</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014</p> <p>Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Máme za to, že vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať je absolútne zásadný. Keďže liek Voxogo pozitívne ovplyvňuje všetky už vyššie spomínané oblasti života (zdravotnú, ekonomicko-sociálnu, psychologickú...) otvára sa mu tým oveľa širšia škála pracovných možností. Človek s achondropláziou, ktorý bude liečený sa oveľa lepšie uplatní na pracovnom trhu a nebude musieť poberať dávky od štátu, ktorý sa snaží tieto zmeny (prispôbovanie) aspoň čiastočne kompenzovať prostredníctvom rôznych sociálnych dávok a príspevkov. Pacienti trpiaci ochorením achondroplázia majú v zmysle zákona č. 447/2008 Z.z. o peňažných príspevkoch na kompenzáciu ťažkého zdravotného postihnutia a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 447/2008 Z.z.“) nárok na nasledujúce príspevky a dávky:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Predĺžený rodičovský príspevok: Do 6 rokov veku dieťaťa, 420 Eur mesačne.

	<ul style="list-style-type: none"> - Príspevok na osobného asistenta: 5,83 Eur za hodinu, priemerne 6 hodín denne, čo predstavuje približne 1044 Eur mesačne. - Príspevok na kúpu a úpravu nábytku a prostredia: Úpravy prostredia ako napríklad bezbariérové WC v školách a škôlkach, prípadne v inom zariadení, ktoré pacient pravidelne navštevuje; - Príspevok na asistenta do školy. - Opatrovateľský príspevok: Pre deti od 6 rokov veku, 569 Eur mesačne, ktorý kompenzuje ušlú mzdu a následné dane a odvody rodiča vykonávajúceho opatrovníka. - Príspevok na asistenta od 18 rokov. - Invalidný dôchodok od 18 rokov. - Príspevok na ortopedickú obuv a ortézy. - Preukaz ŽŤP/S: Finančné úľavy spojené s týmto preukazom. - Parkovací preukaz: Finančné úľavy spojené s týmto preukazom. - Príspevok na kúpu auta: najviac do výšky 13 227, 58 Eur (v prípade manuálnej prevodovky) alebo najviac do výšky 16 596 Eur (v prípade automatickej prevodovky), o ďalší príspevok je možné požiadať po uplynutí najmenej 7 rokov od právoplatnosti pôvodného rozhodnutia, ktorým bol príspevok udelení. - Príspevok na úpravu auta: najviac vo výške 13 227, 58 Eur. Peňažný príspevok na úpravu vozidla je možné poskytnúť aj viac krát na rôzne úpravy osobného motorového vozidla, pričom celkový súčet poskytnutých príspevkov nesmie presiahnuť v období siedmich rokov sumu 13 277,58 Eur. - Príspevok na úpravu bytu a nábytku: najviac vo výške 13 227, 58 Eur v prípade úpravy bytu alebo rodinného domu, najviac vo výške 1 659,70 Eur v prípade úpravy garáže; peňažný príspevok je možné poskytnúť aj viackrát na rôzne úpravy bytu, rodinného domu alebo garáže, pričom súčet týchto peňažných príspevkov nesmie v období siedmich rokov prevýšiť maximálne stanovené sumy peňažného príspevku. - Príspevok na prepravu: najviac vo výške 139, 79 Eur mesačne. - Príspevok na kompenzáciu zvýšených výdavkov súvisiacich so zabezpečením prevádzky osobného motorového vozidla: najviac vo výške 45 Eur mesačne. - Príspevok na ošatenie a úpravu odevu: najviac vo výške 25,43 Eur mesačne. - Príspevok na výcvik k používaniu pomôcky: Napríklad príspevok na vodičský preukaz. - Dávky v nezamestnanosti. - Príspevok na rekvalifikáciu.
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Samotné užívanie lieku nijako zásadne neovplyvňuje pacienta v bežnom živote. Aplikácia lieku je rýchla a podľa pokynov sa aplikuje večer. Jediný vplyv vidíme v tom, že je potrebné dodržiavať liečebný režim (pravidelná aplikácia lieku a pravidelné kontroly). Spôsob užívania lieku však nevyžaduje úpravu denné bežného režimu dieťa či rodiny čo významne uľahčuje správne užívanie lieku a nekladie žiadne bariéry pre život rodiny pacienta, či pacienta ako takého.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Ako prínos pre príbuzných, opatrovateľov a spoločnosť vidíme elimináciu všetkých sociálno-spoločenských a zdravotných problémov, ktoré sme už vyššie spomenuli. Predpokladáme, že u liečených pacientov nebude potrebná asistencia druhej osoby. Odkazujeme aj na odpovede, ktoré sme poskytli k vyššie položeným otázkam, v ktorých popisujeme dôsledky ochorenia nielen na osobu pacienta, ale aj na jeho blízkych.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odstránenie, zmiernenie vedľajších účinkov ochorenia • Rast • Zlepšenie pracovných príležitostí v budúcnosti • Odstránenie psychických ťažkostí vyplývajúcich z inakosti a vnímania spoločnosti • Zníženie sociálno-ekonomického dopadu na rodiny a štát 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva vozoritid komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 12.11.2024	Dátum odpovede: 11.12.2024	
Doplnenie výsledkov pre pomer hornej a dolnej časti tela a ďalších rastových parametrov z integrovanej analýzy prirodzeného priebehu ochorenia (referencia 175_Natural History Integrated Analyses in Participants 5 Years Old) alebo plného dokumentu uvedeného v referencii.	DR požadované poskytol. Formou iných podaní bol dodaný dokument <i>INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY.pdf</i> .	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetlenie spôsobu výpočtu percentuálneho obnovenia očakávanej rýchlosti rastu (z angl. percentage recovery of expected annualised growth velocity, PRAGV) 77,28 % zo štúdie 111-301, ktoré vstupuje do farmako-ekonomického modelu (FEM). Dodanie a vysvetlenie odvodenia hodnoty PRAGV pre pacientov mladších ako 5 rokov zo štúdie 111-206 a z nepriameho porovnania s externým zdrojom (prirodzený priebeh ochorenia u pacientov s achondropláziou – AchNH).	DR požadované poskytol.	Odpoveď akceptujeme .
Doplnenie výsledkov o účinnosti vozoritidu získané z porovnania s prirodzeným priebehom ochorenia u pacientov mladších ako 5 rokov do FEM.	DR v odpovedi poskytol FEM s doplnenou hodnotou PRAGV pre mladších pacientov. Ostatné požadované parametre (adherencia na liečbe a ročná miera ukončenia liečby) v modeli neboli pre mladších pacientov upravené. DR nedodanie zdôvodňuje krátkosťou času a predpokladaným nízkym dopadom na výsledok.	Odpoveď akceptujeme napriek nedoplneniu ostatných parametrov do modelu. Diskusiu uvádzame v časti 5.2.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 21.08.2024	Dátum odpovede: 27.08.2024	
Doplniť publikáciu Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, Phillips J 3rd, Polgreen LE, Tofts L, Ozono K, Arundel P, Irving M, Bacino CA, Basel D, Bober MB, Charrow J, Mochizuki H, Kotani Y, Saal HM, Army C, Jeha G, Qi Y, Han L, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme .

trial. Lancet Child Adolesc Health. 2024 Jan;8(1):40-50. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00265-1. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37984383.		
Doplniť projektový protokol k štúdiu 111-208.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Objasniť, resp. doplniť zdroj výsledkov klinickej štúdie 111-208, ktoré sú uvedené vo FER.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.