



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VOSORITIDUM

INDICAȚIE: *Voxzogo este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare*

Data depunerii dosarului	05.12.2025
Nr. dosarului	88071

Adăugarea unui nou segment populațional reprezentat de pacienți cu acondroplazie cu vârsta de 4 luni și peste



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Vosoritidum

1.2. DC: Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă; Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă; Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: M05BX07

1.4. Data primei autorizări: 26 August 2021

1.5. Deținătorul de APP: BioMarin International Limited, Ireland

1.6. Tip DCI: cunoscută, orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrație	0,4 mg; 0,56 mg; 1,2 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului pentru Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	cutie cu 10 flacoane x 0,4 mg pulbere + 10 seringi preumplute cu solvent x 0,5 ml + 10 ace + 10 seringi de administrare
Mărimea ambalajului pentru Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	cutie cu 10 flacoane x 0,56 mg pulbere + 10 seringi preumplute cu solvent x 0,7 ml + 10 ace + 10 seringi de administrare
Mărimea ambalajului pentru Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	cutie cu 10 flacoane x 1,2 mg pulbere + 10 seringi preumplute cu solvent x 0,6 ml + 10 ace + 10 seringi de administrare

1.8. Preț conform Ordinului nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	29939,88 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	2.993,988 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Voxzogo

Voxzogo este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare.

Voxzogo se administrează zilnic sub formă de injecție subcutanată. Doza recomandată este determinată de greutatea pacientului și este cuprinsă, aproximativ, între 15-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp, cu mențiunea că doza mai mare este administrată la copiii cu cea mai mică vârstă, a se vedea Tabelul 1 Doza poate fi administrată folosind fie seringi gradate în ml, fie seringi gradate în unități (U).

Măsurătorile pentru seringile gradate în unități se echivalează cu ml, astfel : 0,1 mL = 10 unități. Din motive practice și pentru a ține seama de modificări de farmacocinetică legate de greutate, este recomandată următoarea schemă terapeutică.

Tabelul 1: Doză unică în volume stabilite după greutatea corporală, exprimate în ml și unități (U)

Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Vosoritidă 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidă 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidă 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml		
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități	
		Volum injecție zilnică (ml)						
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U					
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U					
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 U					
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 U					
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 U			
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 U			
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 U			
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 U	
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 U	
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 U	
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 U	

Durata tratamentului: Tratamentul cu acest medicament trebuie oprit dacă se confirmă lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an și închiderea epifizelor.

Doză omisă: În cazul omiterii unei doze de vosoritidă, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora planificată pentru administrarea dozei, doza omisă nu mai trebuie administrată. Pacienții/persoanele care au grijă de pacienți trebuie sfătuiți să continue cu doza planificată pentru ziua următoare.

Monitorizarea creșterii: Pacienții trebuie monitorizați și evaluați cu regularitate la intervale de 3-6 luni, pentru a verifica greutatea corporală, creșterea și dezvoltarea fizică. Doza trebuie ajustată în funcție de greutatea corporală a pacientului.



Grupe speciale de pacienți:

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică: Siguranța și eficacitatea vosoritidei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate.

Copii și adolescenți: Informațiile referitoare la siguranța și eficacitatea Voxzogo la copii cu vârsta mai mică de 4 luni sunt limitate.

Mod de administrare

Voxzogo este conceput exclusiv pentru administrare unică subcutanată. Acest medicament trebuie administrat în interval de 3 ore de la reconstituire. Înaintea injectării, un profesionist în domeniul sănătății trebuie:

- să instruiască persoanele care au grijă de pacienți cu privire la pregătirea și injectarea subcutanată a acestui medicament.
- să instruiască persoanele care au grijă de pacienți și pacienții cu privire la recunoașterea semnelor și simptomelor tensiunii arteriale scăzute.
- să informeze persoanele care au grijă de pacienți și pacienții cum să procedeze în cazul scăderii simptomatice a tensiunii arteriale.

Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți să schimbe prin rotație locurile în care administrează injecțiile subcutanate.

Locurile recomandate de administrare a injecțiilor includ partea frontală mediană a copaselor, partea inferioară a abdomenului, cu excepția regiunii aflate la 5 cm în jurul ombilicului, partea superioară a feselor sau partea din spate a brațelor.

Injecția nu trebuie administrată în același loc în două zile consecutive. Voxzogo nu trebuie injectat în locuri unde pielea este eritematoasă, tumefiată sau sensibilă. Pacienții trebuie să fie bine hidratați în momentul administrării injecției.

Este recomandat ca pacienții să consume o gustare ușoară și să bea o cantitate adecvată de lichide (de exemplu, apă, lapte, suc etc.) cu aproximativ 30 de minute înainte de injecție. Acest lucru va reduce semnele și simptomele scăderii posibile a tensiunii arteriale (amețeală, oboseală și/sau greață). Dacă este posibil, acest medicament trebuie injectat la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Contraindicații Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP.

Mecanism de acțiune: Vosoritida este un peptid natriuretic de tip C (PNC) modificat.

La pacienții cu acondroplazie, creșterea osului endocondral este reglată negativ din cauza unei creșteri a mutației funcției la nivelul receptorului factorului de creștere fibroblastic 3 (FGFR3).



Legarea vosoritidei la receptorul B al peptidului natriuretic (RPN-B) antagonizează semnalizarea FGFR3 în aval prin inhibarea kinazelor 1 și 2 reglate de semnalul extracelular (ERK1/2) în calea proteinei kinază activată cu mitogen (MAPK), la nivelul proteinei kinază specifice serinei/treoninei de fibrosarcom cu accelerare rapidă (RAF-1).

În concluzie, vosoritida, ca și PNC, acționează ca regulator pozitiv al creșterii osului endocondral, deoarece induce proliferarea și diferențierea condrocitelor.

Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Voxzogo, data expirării brevetului pentru Voxzogo este mai 2030.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania MagnaPharm, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Vosoritidum, respectiv DC Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu indicația terapeutică: „*tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,*” respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI VOSORITIDUM

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, medicamentul cu DCI Vosoritidum este listat în Secțiunea C3 „*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință*” având alocat simbolul aferent contractului cost-volum.

Protocolul terapeutic aferent DCI Vosoritidum, listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

„ **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 390 cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM***”

**) Introdus prin O. nr. 2.039/2.016/2025 de la data de 8 ianuarie 2026.*

I. Indicații (face obiectul unui contract cost-volum)

Vosoritidum este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică.

Acondroplazia reprezintă cea mai comună formă de displazie scheletală (face parte din grupa displaziilor metafizare). Se caracterizează prin statură mică, disproporționată, macrocefalie, bose frontale, brahidactilie cu aspect de mână "în trident", intelect normal.

Este o patologie genetică rară, cu transmitere autozomal-dominantă, cauzată de o **varianta heterozigotă patogenă** de tip activator **localizată la nivelul genei receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR3)**?- Acondroplazia este o displazie scheletică moștenită în manieră autozomal dominantă, însă 80% din cazurile de acondroplazie sunt de novo. Absența istoricului familial nu exclude diagnosticul. Feții cu formă homozigotă nu sunt viabili. Mutația activatoare a FGFR3 va perturba procedeul de diferențiere a condrocitelor de la nivelul cartilajului de creștere, influențând în primul rând creșterea oaselor lungi; în timp însă sunt afectate și dezvoltarea scheletului axial și osificarea membranoasă ceea ce poate conduce la: stenoza foramenului magnum, modificări în dezvoltarea coloanei vertebrale și a structurilor craniofaciale.

II. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Prezența în stare heterozigotă în gena FGFR3 (receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor) care codifică pentru proteina receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor, situată la nivelul brațului scurt al cromozomului 4p16.3 (diagnostic molecular/genetic) a uneia dintre variantele genetice:

- NM-000142.4:c.1138G>A, p.Gly380Arg;
- NM-000142.5: c.1138G>C,p.Gly380Arg;
- Altă mutație activatoare a FGFR3 asociată cu acondroplazia

2. Tablou clinic și radiologic specific.

DIAGNOSTICUL PRENATAL

Este indicat atunci când exista un istoric familial - prin prezența unui părinte afectat sau a unui copil cu acondroplazie dintr-o sarcina anterioară iar părinții solicită evaluare prenatală. De asemenea, este recomandat atunci când **ecografia fetală** evidențiază **semne sugestive pentru acondroplazie** (scurtare rizomelică a membrilor, cu lungimea femurului sub percentila 3, proeminența boselor frontale, punte nazală deprimată, degete de lungime egală, macrocefalie progresivă cu creșterea circumferinței craniene peste percentila 95, mână în trident, polihidramnios -AFI > 24 cm). Ecografia 3D/4D poate oferi detalii suplimentare despre morfologia faciesului și a membrilor. Evidențierea acestor particularități ecografice impune stabilirea unui diagnostic cert, necesar pentru a asigura o consiliere prenatală adecvată, care să includă discuții privind managementul postnatal și prognosticul. Modificările ecografice sugestive pentru acondroplazie devin, în general, evidente abia după 24 de săptămâni de gestație și sunt adesea subtile. Testarea genetică efectuată pe baza unor anomalii ecografice sugestive pentru acondroplazie identificate înainte de 24 de săptămâni trebuie să ia în considerare cu atenție alte displazii scheletice, mai severe, și să includă testarea genetică și pentru alte displazii scheletale, cu excepția situațiilor în care un părinte sau un frate are deja diagnosticul de acondroplazie.

DIAGNOSTICUL CLINIC POSTNATAL

PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

<p>Semnele clinice care ridică suspiciunea de acondroplazie la nou-născut sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lungime redusă la naștere; • rizomelie (scurtare proximală a membrilor); • macrocefalie; • bose frontale proeminente; • aplatizarea punții nazale; • degete scurte cu aspect "în trident" al mâinii; • torace mic; • hipotonie. 	<p>Aspectele radiologice sugestive la nou-născut sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rizomelie (scurtarea segmentelor proximale a oaselor lungi); • brahidactilie • anomalii pelvine cu oase iliace cu aspect pătrat, acetabule orientate orizontal/plate (aspect de "urechi de Mickey Mouse") și îngustarea găurilor ischiadice mari; • aplatizarea creștelor acetabulare; • radiotransparență accentuată la nivelul femurului proximal; • anomalii metafizare generalizate, cu aspect de metafize evazate, cupare epifizară mai ales la nivelul femurului distal • îngustarea progresivă a distanței interpediculare vertebrale în sens cranio-caudal în regiunea lombară
--	--

ULTERIOR PERIOADEI DE NOU-NĂSCUT

<p>Manifestări clinice posibile la orice vârstă:</p> <p>Schelet și aparat locomotor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statura mica disproporționată • Scurtare rizomelică a membrilor superioare • Limitarea extensiei la articulația cotului • Brahidactilie cu configurație în "trident" a mâinilor • Deformare în var a membrilor inferioare • Cifoza toracală, accentuată în mica copilărie • Lordoza lombară accentuată, apărută odată cu debutul mersului Cranii • Macrocefalie cu proeminența boselor frontale • Îngustarea foramen magnum 	<p>Caracteristici radiologice posibile la orice vârstă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oase scurte, cu aspect tubular • Îngustarea progresivă a distanței interpediculare la nivelul coloanei lombare inferioare • Platispondilie • Proiecția anterioară a corpurilor vertebrale • Os iliac cu aspect pătrat și acetabul orizontalizat • Col femural scurt • Anomalii metafizare ușoare, generalizate
--	---



- Dismorfie cranio-facială cu hipoplazia masivului facial mijlociu
- Punte nazală deprimată ("nas în șa"), columela scurtă, nări anteversate
- Prognatism mandibular
- Malocluzie dentară

Torace și aparat respirator

- Torace mic, plat, uneori în "clopot"

Abdomen și aparat digestiv

- Abdomen proeminent

Aparat auditiv

- Hipoacuzie de transmitere

III. Tratament

Tratamentul specific acondroplaziei este tratamentul cu **analogul modificat al peptidului natriuretic de tip C (PNC) - Vosoritidum**.

Tratamentul cu vosoritidum trebuie inițiat cu aprobarea echipei multidisciplinare și continuat prin medic endocrinolog/pediatru/genetician. Se recomandă să fie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu acondroplazie, displazii scheletale genetice sau alte tulburări de creștere.

IV. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament

I. Criterii de includere în tratamentul cu vosoritidum

1.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu Vosoritidum

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ:

1. Pacienți cu vârsta ≥ 2 ani și < 18 ani

2. Diagnostic molecular/genetic cert de acondroplazie (prezența în stare heterozigotă a uneia dintre variantele genetice):

- NM-000142.4:c.1138G>A, p.Gly380Arg;

- NM-000142.5: c.1138G>C,p.Gly380Arg;

- Altă mutație activatoare a FGFR3 asociată cu acondroplazia

3. Prezența cartilajelor de creștere deschise la nivelul epifizelor oaselor lungi documentată cel puțin prin una din următoarele:

- **Radiografiile de genunchi bilaterale** (tibia proximală, femur distal), **efectuate în ultimele 6 luni înainte de inițierea administrării, dacă debutul pubertar a avut loc;**

- **Radiografiile de mână nondominantă efectuate în ultimul an** înainte de începerea tratamentului **dacă pubertatea nu a început;**

- **Viteză anuală de creștere mai mare de 1,5 cm/an**, evaluată pe o perioadă de cel puțin 6 luni.

4. Absența contraindicațiilor tratamentului, care se vor stabili în funcție de vizita de evaluare (a se vedea mai jos)

1.2. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. Pacienți cu alte variante patogene la nivelul genei FGFR3

3. Antecedente personale de hipotensiune arterială recurentă, simptomatică și necontrolată

4. Sarcina

5. Alăptarea

6. Pacienți cu boli cardiace sau vasculare semnificative

Inițierea tratamentului cu Vosoritidum

Înainte de a prescrie vosoritidum, trebuie evaluată eligibilitatea pacientului pentru acest tratament, iar diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică și documentat în dosarul medical al pacientului (obligatoriu).

Indicație inițierii terapiei cu vosoritide se stabilește în urma **consultației de evaluare**, la inițiativa **medicului evaluator** (medic din specialitățile endocrinologie, pediatrie sau genetică medicală cu experiență în acondroplazie) și cu ajutorul echipei multidisciplinare (medic endocrinolog, pediatru, genetician, medic neurolog, neurochirurg, ORList, pneumolog, ortoped, oftalmolog, medic de recuperare, kinezoterapeut)

Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată în centre cu expertiză în diagnosticul și terapia tulburărilor de creștere/a bolilor metabolice osoase rare și în același timp cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Pacienții ar trebui examinați în timpul vizitei de screening premurgătoare inițierii pentru a exclude complicații severe ale acondroplaziei sau afecțiuni generale de sănătate care pot influența creșterea sau tratamentul cu Vosoritidum. Orice complicații ale acondroplaziei sau alte condiții care afectează creșterea trebuie evaluate și tratate înainte de începerea tratamentului.

Pacienții necesită evaluări medicale, radiologice, de laborator și măsurători ale rezultatelor înainte de inițierea tratamentului cu vosoritide (**Anexa 1 și Tabelul 2**). **Dacă pacientul prezintă complicații severe ale acondroplaziei (stenoză sau compresie la nivelul joncțiunii craniocervicale sau ale măduvei spinării, deformări vertebrale, tulburări de respirație în somn), trebuie instituit tratamentul medical/chirurgical adecvat înainte de inițierea vosoritide.** Se recomandă de asemenea evaluarea screening a altor comorbidități care ar putea afecta viteza de creștere, de la hipotiroidism la boala celiacă (tabelul 2). Pacienții cu afecțiuni cardiace, alte condiții predispozante la hipotensiune sau cei care iau medicamente asociate cu scăderea tensiunii arteriale pot avea un risc crescut de hipotensiune simptomatică indusă de vosoritide și pot necesita monitorizare mai atentă la inițierea terapiei.

EVALUARE INIȚIALĂ trebuie să urmărească obligatoriu următorii parametri NU MAI VECHI DE 6 LUNI

EVALUARE CLINICĂ



- indici antropometrici (talie, greutate, perimetrul cranian, talie șezândă, lungimea membrului inferior = Talie totală - talie șezândă, raport vertex-pube/pube-sol, anvergura brațelor, circumferința abdominală) și înscrisura pe curbele dedicate pacienților cu acondroplazie evaluarea simetriei șoldurilor, examinarea clinică a scheletului, în special membrele și coloana vertebrală
- medicație concomitentă, istoric medical (complicații, intervenții chirurgicale)
- funcții vitale: TA, AV
- stadiul dezvoltării pubertare (stadializare Tanner)
- evaluare cardio-vasculară: EKG, ecocardiografie
- evaluarea funcției respiratorii cu polisomnografie
- evaluare ORL pentru a identifica creșterea disproporționată a amigdalelor și vegetațiilor adenoide, disfuncțiile neuromotorii, otita medie recurentă;
- evaluare medic stomatolog și ortodont (copii cu vârsta peste 4 ani), efectuată în ultimul an
- evaluare ortopedică care să cuprindă evaluarea clinică a șoldurilor, membrelor și coloane vertebrale
- evaluare neurologică
- evaluare neurochirurgicală (dacă există semne/simptome de compresie medulară);
- evaluarea funcționalității și calității vieții: STEMS la copiii mai mari de 5 ani (instrument de screening zilnic al mobilității și simptomelor), opțional Chestionar evaluare a calității vieții (PEDSQLI sau APLES), Chestionar de evaluare a sănătății copiilor (CHAQ), evaluarea independenței funcționale a copiilor (chestionar WeeFIM) (chestionare cuprinse în Anexa 1).

EVALUARE PARACLINICĂ

- investigații biologice: hemoleucograma, albumină serică, sideremie, creatinina, uree, TGO, TGP, Ca seric total și ionic, magneziu, fosfat seric, fosfatază alcalină, 25OH vitamina D, PTH, IgA, Ac antitransglutaminază A, funcție tiroidiană (TSH, FT4)
- evaluări imagistice: radiografie bilaterală de genunchi cu evaluarea tibiei proximale și femurului bilateral (nu mai veche de 6 luni la pacienții la care a început pubertatea), respectiv radiografie de mână nondominantă nu mai veche de 1 an la cei la care nu a început pubertatea), IRM cranio-cerebral și coloană vertebrală, ideal cu acoperirea întregului canal rahidian, obligatoriu doar la cei cu simptome/semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară*).
- **clinic:** regresie motorie sau întârzierea achiziției motorii, apnee, dificultăți la înghițire, creștere ponderală deficitară, clonus, hiperreflexie și slăbiciune musculară.
- **paraclinic** scor eAFMS ≥ 3 (Anexa 2); evenimente hipopneice centrale care determină scăderea saturațiilor de oxigen sub 85% la polisomnografie

*) Simptome/semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară

V. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE CU VOSORITIDUM A PACIENȚILOR CU ACONDROPLAZIE:

Tratamentul cu Vosoritidum trebuie monitorizat și coordonat de un medic pediatru/endocrinolog sau genetician care are experiența în abordarea terapeutică a acondroplaziei sau displaziilor scheletale și altor tulburări de creștere în cadrul unei echipe multidisciplinare. Această echipă cuprinde pe lângă cele trei specialități și: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrică, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată în centre cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Vosoritidum se administrează zilnic sub formă de injecție subcutanată. Doza recomandată este determinată de greutatea pacientului și este cuprinsă între 15 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp, cu mențiunea că în general doza e invers proporțională cu vârsta de inițiere.

Schema terapeutică este prezentată în tabelul 1.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de vosoritidum, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora planificată pentru administrarea dozei, doza omisă NU mai trebuie administrată. Pacienții/persoanele care au grijă de pacienți trebuie sfătuiți să continue cu doza planificată pentru ziua următoare

Tabelul 1: Doză unică în volume stabilite după greutatea corporală, exprimate în ml (respectiv unități (U) pentru seringile gradate în unități)							
Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Vosoritidum 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidum 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidum 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml	
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
		Volum injecție zilnică (ml)					
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U				
6 - 7	0,20 mg	0,25 ml	25 U				
8 - 11	0,24 mg	0,30 ml	30 U				
12 - 16	0,28 mg			0,35 ml	35 U		
17 - 21	0,32 mg			0,40 ml	40 U		
22 - 32	0,40 mg			0,50 ml	50 U		



33 - 43	0,50 mg				0,25 ml	25 U
44 - 59	0,60 mg				0,30 ml	30 U
60 - 89	0,70 mg				0,35 ml	35 U
≥ 90	0,80 mg				0,40 ml	40 U

Modul de administrare, atenționări și precauții speciale pentru utilizare - conform RCP

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Prima doză de vosoritidum trebuie administrată sub supraveghere medicală pentru a se asigura că tehnicile utilizate de pacienți și familii sunt corecte și că pacientul tolerează injecția.

Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 2 ore, deoarece timpul de înjumătățire al medicamentului este de 28 min. Se poate reduce timpul de monitorizare la 1 oră în cazul copiilor mai mari (vârsta de 6 ani și peste), dacă nu există complicații și pacienții sunt stabili din punct de vedere medical.

Pulsul și tensiunea arterială trebuie verificate înainte de dozare, la 15 și 30 de minute după injectare și apoi la fiecare 30 de minute până la încheierea perioadei de observație. Dacă copilul are hipotensiune arterială simptomatică, este necesară o reevaluare în echipa multidisciplinară, cardiologică și neurologică.

Vizitele de monitorizare continuă trebuie să înceapă 2-4 săptămâni după prima doză de vosoritidum și apoi trebuie să includă vizite la 3 - 6 luni și anuale. Prima consultație de urmărire ar putea fi oferită la distanță (telefonice sau prin telemedicină) dacă acest lucru este considerat sigur de către medicul curant, la 2 - 4 săptămâni după prima doză de vosoritidum; se vor verifica evenimentele adverse, tehnica de injectare, toleranța, complianța pacientului, provocările cu administrarea medicamentului și se va răspunde la orice întrebări suplimentare. Medicul curant poate decide efectuarea unei evaluări față în față la 3 luni sau la 6 luni după inițierea tratamentului, în concordanță cu practica obișnuită pentru alte terapii de stimulare a creșterii și în funcție de vizita online de la 2-4 săptămâni.

EVALUAREA CLINICĂ LA 2 - 4 SĂPTĂMÂNI DE LA ÎNIȚIEREA TRATAMENTULUI trebuie să urmărească: Prezentarea tehnicii de injectare, a eventualelor comorbidități/simptome/semne noi apărute, identificarea eventualelor efecte adverse, evaluarea eventualelor provocări în administrarea terapiei.-

MONITORIZARE LA INTERVALE DE 3 - 6 LUNI:

- Măsurători antropometrice: talie, talie șezând, viteza de creștere, anvergura brațelor, perimetru cranian, greutate, IMC
- Funcții vitale: TA, AV
- Evaluarea statusului pubertar
- Examen clinic al șoldurilor, membrelor și coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serică, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină
- Înregistrarea istoricului medical: noi complicații, intervenții chirurgicale
- Prezentarea/monitorizarea efectelor adverse

EVALUARE ANUALĂ

- Măsurători antropometrice: talie, talie șezând, viteza de creștere, anvergura brațelor, perimetru cranian, greutate, IMC
- Funcții vitale: TA, AV
- Evaluarea statusului pubertar
- Examen clinic al șoldurilor, membrelor și coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serică, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină, 25 OH vitamina D, PTH, TSH, FT4
- STEMS (screening zilnic al mobilității și simptomelor) la copiii peste 5 ani - anexa 2
- Chestionar de evaluare a calității vieții (PedsQL/APLES) - opțional - anexa. 1
- Chestionar CHAQ - opțional, anexa 1
- Evaluarea independenței funcționale (WeeFIM) - opțional, anexa 1
- Consult neurologic, în funcție de caz neurochirurgical
- o Consult ORL
- o Polisomnografie
- o Evaluare cardiologică cu EKG și ecocardiografie
- o Consult ortopedie
- o Evaluare dentară și ortodontică anuală începând cu vârsta de 4 ani
- o Evaluare radiologică cu radiografie de genunchi bilateral la pacienții la care debutul pubertar a avut loc și radiografie de mână nondominantă la fiecare 2 ani la pacienții prepuberi
- o IRM cerebral și coloană vertebrală -copiii cu simptome/semne sugestive de compresie medulară

Tabelul nr. 2

	Pre-inițiere/Inițiere tratament	La 2 - 4 săptămâni de la inițierea tratamentului	Evaluare 3/6 luni de la inițiere tratament	Evaluare anuală
Testare genetică	X			



Evaluare clinică				
Obținerea consimțământului părinților și discutarea implicațiilor tratamentului cu pacientul și familia	X			
Antrenarea familiei în vederea efectuării injecțiilor subcutanate	X			
Înregistrarea istoricului medical al pacientului: complicații, intervenții chirurgicale	X	X	X	X
Prezentarea și explicarea reacțiilor adverse asociate administrării medicamentului/Monitorizare efecte adverse	X	X	X	X
Măsurarea TA și pulsului	X		X	X
Examenul clinic al șoldurilor, membrilor și coloanei vertebrale	X		X	X
Evaluare status dezvoltare pubertară	X		X	X
Evaluări imagistice				
Radiografie de genunchi bilateral la pacienții la care debutul pubertar a avut loc și radiografie de mână nondominantă la fiecare 2 ani anual la pacienții prepuberi	X			X
Evaluare IRM cerebrală și coloană vertebrală la pacienții cu simptome sugestive de compresie medulară.	X	Oricând apar semne clinice sau paraclinice sugestive pentru compresia medulară		
Evaluări paraclinice				
TSH, FT4	X			X
Hemoleucograma, sideremie, creatinina (Rata de filtrare glomerulară - bedside Schwarz), uree, TGO, TGP, Ca ionic, Ca total, albumina, proteine totale, magneziu, fosfat seric, fosfatază alcalină, PTH, 25OHvitamina D, IgA, Ac antitransglutaminaza A	X			X
EVALUĂRI COMPLEMENTARE				
EKG, ecografie cardiacă				
Consult neurologic	X			X
Consult neurochirurgical	Ghidat de semne/simptome sugestive de compresie medulară			
Consult ortopedic	X			X
Consult ORL	X			X
Consult medic stomatolog și ortodont (după 4 ani)	X			X
Polisomnografie	X	Oricând la nevoie (semne/simptome de compresie medulară și/sau tulburări respiratorii)		
X				X
Evaluare răspuns la tratament				
Măsurători antropometrice: talie, talie șezând, viteza de creștere anuală calculată, anvergura brațelor, perimetru cranian, greutate, circumferința abdominală, indice de masă corporală	X		X	X
STEMS (instrument de screening zilnic al mobilității și simptomelor) - la copiii peste 5 ani	X			X
Chestionar evaluare a calității vieții (PedsQL sau APLES) - opțional	X			X
Chestionar de evaluare a sănătății copiilor (CHAQ) - opțional	X			X
Evaluarea independenței funcționale a copiilor (chestionar WeeFIM) - opțional	X			X

Criterii de întrerupere a tratamentului

1. Lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an
2. Închiderea cartilajelor de creștere de la nivelul epifizelor oaselor lungi
3. Sarcină
4. Pacientă care alăptează
5. Fenomene de hipersensibilitate severă

Criterii de reevaluare a indicației de tratament/de întrerupere temporară

1. Vârsta 2 - 4 ani - fără semne de progres neuromuscular/involuție în achiziții
2. Vârsta 4 - 5 ani - absența achiziției procedurilor de autoîngrijire
3. Peste 5 ani - afectarea calității vieții/a inserției sociale;
4. Hipotensiunea arterială persistentă
5. Intervențiile chirurgicale asociate cu risc de hipotensiune arterială
6. Sindrom de compresie cervico-medulară - întrerupere temporară, cu reevaluare medicală și neurochirurgicală

7. Deformarea importantă a coloanei vertebrale (creșterea unghiului gibozității cu peste 20 grd)
8. Alunecarea epifizei capului femural

VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: endocrinologie, genetică medicală, pediatrie.

Inițierea și monitorizarea la 3-6 luni se va realiza într-un centru de diagnostic din cadrul unei clinici universitare din București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Craiova. În centrele desemnate se va constitui echipa multidisciplinară care să includă, alături din specialitățile amintite, medici în următoarele specialități: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrică, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Echipa de management local remite Rețelei Naționale de Expertiză în managementul Bolilor osoase rare datele pacientului cel puțin odată pe an.

Anexa Nr. 1, Anexa Nr. 2 și Anexa Nr. 3 nu sunt redată în cadrul acestui raport.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat.

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANM DMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Generalități despre acondroplazie

Acondroplazia este o afecțiune rară, cu o prevalență estimată de 3,72 până la 4,6 la 100.000 de nașteri în Europa, conform registrului EUROCAT (Supravegherea Europeană a Anomaliilor Congenitale) și o incidență de 1 din 25.000 de nașteri la nivel global. Raportată la țările din UE, incidența acondroplaziei (conform raportului COMP) este de 0.42 din 10,000 locuitori din UE.

Acondroplazia este o boală genetică cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin osificare endocondrală deficitară, care are ca rezultat o creștere limitată, disproporționată, o statură extrem de mică,



macrocefalie, o frunte proeminentă, hipoplazie a mijlocului feței și mâini cu aspect caracteristic, aspecte care determină o serie de simptome și complicații grave, debilitante care evoluează de-a lungul vieții. Deși diagnosticul prenatal a devenit mai frecvent, marea majoritate a persoanelor cu acondroplazie sunt diagnosticate în copilăria timpurie sau la naștere. Diagnosticul trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Acondroplazia este cauzată de o mutație în gena FGFR3, care determină o activitate persistentă a tirozin-kinazei (o componentă intracelulară a receptorului transmembranar FGFR3) rezultând o supraactivare a căii MAPK din aval. Toate mutațiile din FGFR3 apar în aceeași pereche de nucleotide și au ca rezultat aceeași substituție de la glicină la arginină (G380R) în proteina FGFR3. Dereglarea creșterii endocondrale a oaselor are ca rezultat o osificare endocondrală redusă a oaselor de la baza craniului, de la mijlocul feței, a coastelor, a oaselor lungi și a vertebrelor și în consecință, o creștere disproporționată.

Acondroplazia este o boală complexă care evoluează pe parcursul vieții pacientului determinând un impact semnificativ asupra calității vieții și chiar asupra duratei de viață. Afectarea formării osoase endocondrale la pacienții cu acondroplazie determină o creștere osoasă anormală la nivelul întregului organism și generează multiple repercusiuni clinice asociate, prezente de obicei încă de la naștere și în copilăria timpurie, dintre care cea mai pronunțată este severitatea staturii mici, pacienții cu acondroplazie ajungând la o înălțime medie de 130 cm pentru bărbați și 125 cm pentru femei (în general, 6-7 deviații standard) și disproporția extremă între segmentul superior și cel inferior al corpului față de populația cu înălțime normală. Înălțimea medie a adulților pentru pacienții cu acondroplazie este cu aproximativ 6 până la 7 deviații standard, sub media persoanelor cu statură medie. Creșterea osoasă anormală la acești pacienți este asociată cu simptome severe și complicații care apar mai frecvent decât la populația generală.

Pacienții cu acondroplazie sunt adesea incapabili să efectueze în mod independent activități zilnice uzuale, cum ar fi sarcinile de îngrijire personală și de igienă, în mare parte legate de mobilitatea deficitară. Mulți pacienți se confruntă, de asemenea, cu dureri cronice, ceea ce afectează și mai mult independența funcțională și reprezintă o povară pentru viața de zi cu zi. Calitatea vieții în rândul populației cu acondroplazie, inclusiv la pacienții pediatrici și adulți, este substanțial redusă în comparație cu persoanele cu statură normală.

Una dintre complicațiile frecvente ale acondroplaziei este stenoza foramenului magnum. Îngustarea foramenului magnum poate conduce la compresia trunchiului cerebral, a măduvei spinării și a arterelor vertebrale, ceea ce contribuie în mod semnificativ la ratele de mortalitate subită infantilă de 2-7,5 %. Această îngustare a foramenului magnum poate împiedica circulația lichidului cefalorahidian și se poate dezvolta hidrocefalia, afecțiune cu potențial fatal.

Compresia cervico-medulară cauzată de stenoza foramenului magnum contribuie la apneea în somn. Aproximativ 67% dintre copiii cu acondroplazie prezintă tulburări de respirație în timpul somnului. Creșterea concomitentă a episoadelor de apnee și scăderea răspunsului la trezire este o cauză a morții subite în primul an de viață. Aproximativ 10% din toți pacienții cu acondroplazie sunt supuși unei intervenții chirurgicale invazive de decompresie a foramenului magnum.

Obstrucția căilor respiratorii superioare, hipoplazia feței mediane și hipertrofia adeno-amigdaliană (creșterea anormală a amigdalei faringiene), hipotonia și macrocefalia întâlnite la pacienții cu acondroplazie contribuie în plus la tulburările de respirație din timpul somnului pe parcursul copilăriei.



În cazul pacienților cu acondroplazie care supraviețuiesc până la vârsta adultă, speranța medie de viață este cu aproximativ 10 ani mai mică decât cea a populației generale. Mortalitatea determinată de bolile cardiace este estimată a fi de peste 10 ori mai mare în rândul adulților tineri cu acondroplazie în comparație cu persoanele de statură normală.

Managementul actual se concentrează pe ameliorarea simptomelor și a complicațiilor și presupune aplicarea unor proceduri chirurgicale invazive, dintre care multe sunt asociate cu un risc ridicat de complicații dar și utilizarea de medicamente pentru a gestiona simptomele și complicațiile apărute.

Gestionarea extinsă a simptomelor și comorbidităților necesară pacienților cu acondroplazie poate determina o utilizare mai mare a resurselor de asistență medicală în comparație cu populația generală. Acest aspect este determinat în principal de intervențiile chirurgicale multiple la pacienții mai tineri și de dependența mare de medicamente simptomatice la grupele de vârstă mai înaintată.

▲ Rezultate din studiile clinice

Eficacitatea și siguranța terapiei cu vosoritidă la copii cu vârsta de 4 luni și peste a fost evaluată în 2 studii clinice: 111-206 și 111-208.

Studiul 111-206 a fost un studiu de fază II, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat siguranța și eficacitatea injecțiilor subcutanate zilnice de vosoritidă după 52 de săptămâni de tratament. Acest studiu s-a desfășurat în 16 centre de investigație din SUA, Europa, Australia și Japonia.

Pacienții au fost înrolați printr-o recrutare eșalonată, în trei cohorte, în funcție de vârsta la momentul selecției în studiu:

- cohorta 1 (vârsta ≥ 24 până la < 60 de luni),
- cohorta 2 (vârsta ≥ 6 luni până la < 24 de luni),
- cohorta 3 (vârsta 0 până la < 6 luni).

Pentru cohortele 1 și 2 randomizarea a fost stratificată din nou în funcție de vârstă (6 până la < 15 luni, ≥ 15 până la < 24 de luni, ≥ 24 până la < 36 de luni și ≥ 36 de luni până la < 60 de luni). Fiecare cohortă a inclus cel puțin 3 participanți „santinela” care au primit vosoritidă pentru a evalua siguranța pe termen scurt și farmacocinetica vosoritidei înainte de a iniția restul cohortei.

Tratamentul administrat a fost reprezentat fie de vosoritidă fie de placebo în raport 1:1, fiecare tratament având administrare subcutanată zilnică. Dozele de vosoritidă au fost:

- vârsta ≥ 2 până la < 5 ani: doza zilnică de vosoritidă 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- vârsta ≥ 6 luni până la < 2 ani: doza zilnică de vosoritidă 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- vârsta 0 până la < 6 luni: doza zilnică de vosoritidă 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost:

- evaluarea siguranței și tolerabilității terapiei cu vosoritide la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și < 60 de luni cu acondroplazie
- evaluarea efectului vosoritide asupra modificării scorului Z pentru lungime/înălțime față de valoarea inițială.

Printre obiectivele secundare ale acestui studiu s-au numărat următoarele:

- evaluarea efectului vosoritidei asupra parametrilor de creștere și a proporțiilor corporale, inclusiv modificarea raportului segmentelor superioare: inferioare față de valoarea inițială
- evaluarea efectului vosoritidei asupra apneei în somn

Unul dintre criteriile principale de evaluare a fost:

- modificarea scorului Z pentru înălțime de la momentul inițial până la săptămâna 52 (conform datelor normative ale Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor privind copiii cu înălțime medie).

Printre criteriile secundare de evaluare ale acestui studiu s-au numărat:

- modificarea înălțimii în săptămâna 52 față de valoarea inițială
- modificarea vitezei anuale de creștere la săptămâna 52 față de valoarea inițială
- modificarea raportului segmentelor superioare și inferioare ale corpului în săptămâna 52 față de valoarea inițială
- modificarea indicatorului de somn în săptămâna 52 față de valoarea inițială

Figura nr. 1 Prezentare generală a designului studiului clinic 111-206



- ▶ Cohort 1 & 2 Subjects previously enrolled in 111-901 for a min. of 6 months
- ▶ Cohort 3 Subjects previously enrolled in 111-901 or 111-206 (Observation only) for a min. of 3 months
- 3 Sentinel subjects enroll: Lead in Phase for safety, PK, with potential dose adjustment for each cohort.
- 3 Sentinel subjects complete 8 days dosing in all cohorts. If stopping criteria are not met, remaining subjects in each cohort will be enrolled and randomized to treatment with BMN 111 or Placebo (1:1 ratio) and receive daily dosing for 52 weeks.
- ↓ After the sentinel subjects reach 12 weeks of treatment, a DMC review will occur to evaluate all available safety and PK data.
- ↓ DMC reviews safety and available PK data for the 3 sentinels, prior to enrollment in the next cohort. Upon approval by the DMC, the next younger cohort will be opened and the three sentinel subjects will be enrolled.

Extras din EPAR Voxzogo

La acest studiu au participat 75 de pacienți, care au fost distribuiți în cele 3 cohorte, pe brațe diferite de tratament, astfel:

Tabel nr. 1 Distribuția pacienților în studiul clinic 111-206

Cohort	Sentinel	Voxzogo	Placebo
1	4 participants	15 participants	16 participants
2	4 participants	8 participants	8 participants
3	3 participants	9 participants	8 participants

Extras din EPAR Voxzogo



Durata studiului a fost de 52 de săptămâni cu tratament dublu-orb urmate de o perioadă de 2 săptămâni de urmărire a siguranței.

Prima înrolare în studiu a fost la data de: 13 iunie 2018

Ultimul pacient la ultima vizită: 26 ianuarie 2022

Data raportului de studiu: 18 iulie 2022

Colectarea măsurătorilor de creștere înainte de tratament (date de creștere inițiale) a fost o cerință a studiului 111-206. *Pentru participanții din cohorta 1 și cohorta 2, au fost colectate date de creștere inițiale timp de cel puțin 6 luni în studiul observațional 111-901 desfășurat înainte de inițierea tratamentului în studiul 111-206, iar pentru participanții din cohorta 3, au fost colectate date de creștere inițiale timp de cel puțin 3 luni înainte de tratamentul din studiul 111-206.* Prin urmare, cea mai mică vârstă la care un participant a primit vosoritidă în cohorta 3 a fost de 4,5 luni, iar cea mai mică greutate a unui participant a fost de 5 kg.

Doi pacienți au întrerupt tratamentul studiului și studiul (1 pacient din cohorta 2, alocat pe brațul placebo, s-a retras din studiu, iar 1 pacient din cohorta 3 alocat pe brațul cu vosoritidă a decedat, legătura de cauzalitate cu tratamentul nefiind dovedită).

Vârsta medie a participanților în ziua 1 de tratament în brațele tratate cu vosoritidă și placebo a fost de:

- 41,48 (deviația standard: 11,07) luni în grupul tratat cu vosoritidă și respectiv 44,33 (deviația standard: 11,54) luni în grupul tratat cu placebo - în Cohorta 1;
- 16,59 (deviația standard: 5,11) luni în grupul tratat cu vosoritidă și respectiv 16,87 (deviația standard: 6,21) luni în grupul tratat cu placebo - în Cohorta 2;
- 5,41 (deviația standard: 0,53) luni în grupul tratat cu vosoritidă și respectiv 5,76 (deviația standard: 0,59) luni în grupul tratat cu placebo - în Cohorta 3.

Măsurătorile inițiale ale creșterii au diferit între cohortele de vârstă și au fost aliniate cu modelele de creștere stabilite la copiii cu acondroplazie din aceste grupe de vârstă. Astfel, în cohorta 1 (≥ 24 până la < 60 luni) pacienții au prezentat o creștere inițială relativ stabilă și previzibilă, iar în cohorta 2 (≥ 6 până la < 24 luni) și cohorta 3 (0 până la < 6 luni) pacienții au prezentat un declin rapid al vitezei de creștere, cohorta 3 prezentând cel mai semnificativ declin și variabilitate.

Alte caracteristici ale pacienților înrolați în studiu au fost:

- în cohorta 3, viteza de creștere anuală la momentul inițial a variat între 4,8 și 29,7 cm/an în brațul placebo și între 16,4 și 30,2 cm/an în brațul vosoritidă;
- în cohorta 2 viteza de creștere anuală la momentul inițial a variat între de 2,5 până la 16,0 cm/an în brațul placebo și între 3,9 și 18,5 cm/an în brațul vosoritidă;
- cel mai mare deficit de înălțime a fost observat în cohorta 1, urmată de cohorta 2 și cohorta 3;
- deficitul mediu de înălțime la momentul inițial a fost cel mai mare în grupul placebo (-4,28 scorul deviației standard, sub statura medie) comparativ cu deficitul mediu de înălțime la pacienții distribuiți pe brațul cu vosoritidă [-3,88 scorul deviației standard (SDS), sub statura medie];
- viteza anuală de creștere a fost cea mai mare în grupurile tratate cu vosoritidă (11,66 cm/an) comparativ cu placebo (9,60 cm/an).

Rezultatele analizei ANCOVA aplicate la pacienții cu analize complete au arătat o îmbunătățire numerică în săptămâna 52 de 0,25 scor al deviației standard (ÎI 95%: -0,02, 0,53) în grupul tratat cu vosoritidă comparativ cu placebo, în populația generală.

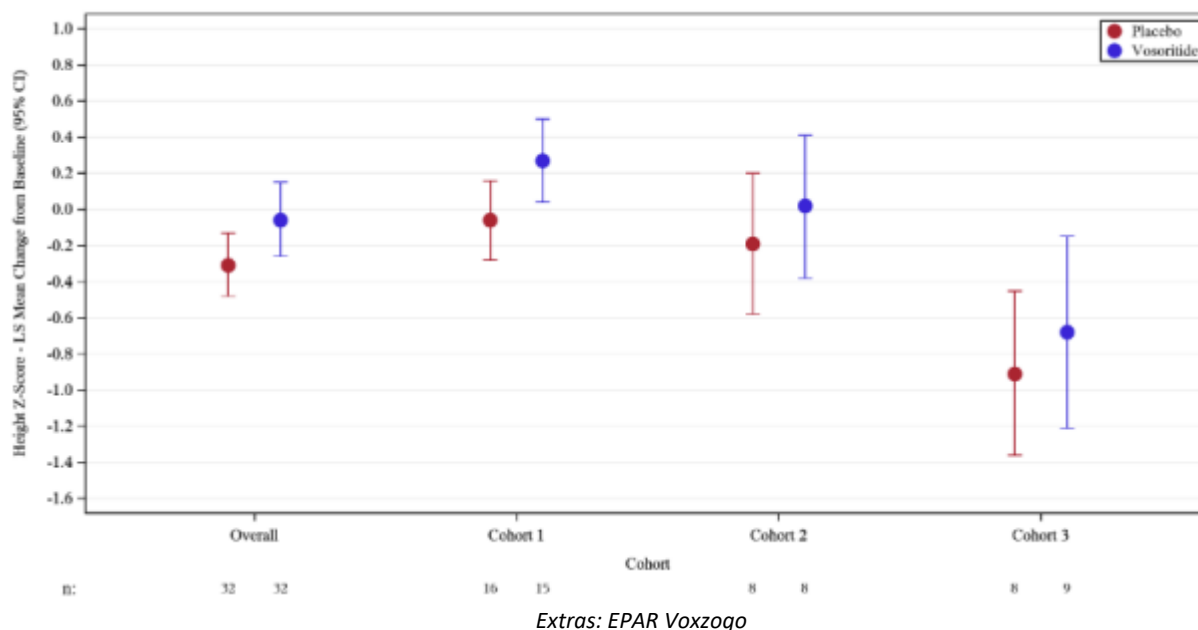
În grupul placebo, în toate cohortele, s-au observat valori inferioare ale scorului Z pentru înălțime, indicat de modificarea negativă a mediei celor mai mici pătrate în săptămâna 52, față de valoarea inițială. Această deteriorare nu a fost observată în grupul tratat cu vosoritidă din cohorta 1 și cohorta 2. În cohorta 3, valorile negative ale scorului Z pentru înălțime observate în grupul tratat cu vosoritidă nu au avut aceeași amplitudine ca în grupul placebo.

Diferența mediei celor mai mici pătrate (LSM) între grupurile de tratament a fost consistentă în toate cohortele, cu estimări punctuale în favoarea vosoritidei de la cohorta 1 la cohorta 3 (în cohorta 1: diferența LSM a fost de 0,33 [ÎI 95%: 0,00, 0,67] SDS; în cohorta 2 diferența LSM a fost de 0,21 [ÎI 95%: -0,37, 0,79] SDS și în cohorta 3: diferența LSM a fost de 0,23 [ÎI 95%: -0,45, 0,91] SDS).

Rezultate similare au fost observate la populația cu set complet de analiză: diferența medie a celor mai mici pătrate a fost de 0.30 [95% CI: 0.07, 0.54].

Așadar, la 52 de săptămâni pacienții tratați cu vosoritidă au înregistrat ameliorarea scorului Z pentru înălțime cu + 0,30 DS (scor deviație standard) (ÎI 95 % 0,07; 0,54) comparativ cu placebo. Scorul Z de înălțime este standardizat după vârstă și sex și prin urmare, poate fi menționat atunci când se compară efectul tratamentului între grupele de vârstă.

Figura nr. 2 Analiza populațională - Modificarea medie a celor mai mici pătrate pentru scorul Z de înălțime evaluat în săptămâna 52 comparativ cu valorile inițiale (95% CI)



Rezultatele obținute sunt prezentate succint în tabelul următor.

Tabelul nr. 2 Rezultatele studiului 111-206

Treatment group	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	FAS (random)
Number of subject	Voso: 15 Placeb:16	Voso: 8 Place: 8	Voso: 9 Place:8	Voso: 32 Place: 32
Primary endpoint: negative LS mean (LSM) change in height Z score from baseline at Week 52	0.33 95% CI: 0.00,0.67 p=0.051	0.21 95% CI: -0.37,0.79 p=0.44	0.23 95% CI: -0.47,0.91 p=0.50	0.25 95% CI: 0.02,0.53 p=0.07
Secondary endpoint: LSM difference Change in Height at Week 52 (cm)	0.96 95% CI: -0.09,2.02 (cm) p=0.07	0.71 95% CI: -0.62,2.04 (cm) p=1.02	0.70 95% CI: -1.28, 2.68 (cm) p=0.48	0.77 95% CI: -0.02, 1.56 (cm) p=0.057
Secondary endpoint: LSM difference Change in AGV at Week 52 (cm/year)	1.10 (cm/year) 95% CI: 0.13,2.07 p=0.02	0.63 (cm/year) 95% CI: -0.60,1.87 p=0.28	0.79 (cm/year) 95% CI: -1.08, 2.67 p=0.40	0.8 (cm/year) p=0.045
Secondary endpoint: LSM difference Change in Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52	<p><i>Results for the ANCOVA analysis in the FAS (randomized) showed a numerically larger decrease in upper to lower body segment ratio in the vosoritide group compared with placebo in the overall population (LSM difference of -0.07 [95% CI: -0.17, 0.04]), driven particularly by changes in Cohort 2 (LSM difference of -0.21 [95% CI: -0.43, 0.00]), with no worsening observed in Cohort 3 (LSM difference of -0.03 [95% CI: -0.27, 0.32]).</i></p> <p><i>The LS mean difference was not consistent across the cohorts and the 95% CIs greatly increased in size from Cohort 1 to Cohort 3. They were also not statistically significant.</i></p>			
Secondary endpoint: Change from baseline in Sleep Study Indices at Week 52	<p>Overall, a reduction in all the polysomnography parameters was observed at Week 52 in the vosoritide group, with the exception of Apnea Index in Cohort 3, while changes were mixed in the placebo group. No worsening in the polysomnography parameters were observed with vosoritide at Week 52 compared to placebo. Whilst directional positive change in all but one polysomnography parameters were seen with vosoritide in all cohorts, it is unclear whether these changes represent a clinically meaningful effect of treatment on sleep apnea.</p>			

Extras: EPAR Voxzago

Referitor la categoria de pacienți cu vârste cuprinse între >0 și < 6 luni (cohorta 3) rezultatele au evidențiat o tendință pozitivă numeric, relativ mică. Modificarea medie a celor mai mici pătrate în privința scorului Z al înălțimii în săptămâna 52 în raport cu valoarea inițială a fost raportată la 0,23 (Î 95%: -0,47, 0,91; p=0,44] și corespunde unei diferențe a mediei celor mai mici pătrate în privința modificării înălțimii în săptămâna 52 de 0,70 cm (Î 95%: -1,28, 2,68 cm; p=1,48). Prin urmare diferența mediei celor mai mici pătrate în modificarea vitezei anuale de creștere în săptămâna 52 a fost mică, indicând 0,79 cm/an [Î 95%: -1,08, 2,67; p=0,40]. Beneficiul tratamentului la populația cu vârsta sub 6 luni a fost mai mic decât pentru populația cu vârsta > 2 ani. Există însă posibilitatea influențării rezultatului studiului de mai mulți factori, precum numărul mic de pacienți incluși, efectul mai mare la pacienții din grupul placebo, comparativ cu evoluția naturală a acondroplaziei sau diferențele specifice vârstei în ceea ce privește caracteristicile intrinseci de creștere.

În tabelul următor sunt prezentate succint evenimentele adverse raportate în cadrul studiului 111-206.

Tabel nr. 3 Prezentarea evenimentelor adverse din studiul 111-206

AE Category	Placebo N=32		All Vosoritide N=43	
	Incidence n (%) ^a	Event Rate m (rate) ^b	Incidence n (%) ^a	Event Rate m (rate) ^b
Any AE	32 (100.0)	2357 (73.6)	43 (100.0)	8737 (204.5)
AEs leading to dose interruption	15 (46.9)	40 (1.2)	14 (32.6)	38 (0.9)
AEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)
AEs leading to study drug or study discontinuation	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)
Any SAE				
SAEs leading to dose interruption	5 (15.6)	5 (0.2)	1 (2.3)	1 (0.0)
SAEs leading to study drug or study discontinuation	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)
Any treatment-related AEC	17 (53.1)	1930 (60.3)	37 (86.0)	8232 (192.7)
Treatment-related SAEs	0	0	0	0
Any AE of CTCAE Grade ≥3	3 (9.4)	5 (0.2)	2 (4.7)	3 (0.1)
Participants who died	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)
Any EOI^a				
Injection site reactions ^d	3 (9.4)	70 (2.2)	13 (30.2)	133 (3.1)
Injection site reactions ^e	17 (53.1)	1939 (60.5)	37 (86.0)	8281 (193.8)
Hypotension	2 (6.3)	2 (0.1)	2 (4.7)	2 (0.0)
Heart rate change	0	0	0	0
Hypersensitivity (SMQ Narrow Terms)	11 (34.4)	11 (0.3)	17 (39.5)	44 (1.0)
Avascular necrosis or osteonecrosis	0	0	0	0
Slipped capital femoral epiphysis	0	0	0	0
Fractures	1 (3.1)	2 (0.1)	1 (2.3)	1 (0.0)
Sponsor defined Algorithmic Anaphylaxis	0	0	0	0

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; EOI, event of interest; ISR, injection site reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer

Extras din EPAR Voxzogo

Referitor la evenimentele adverse de scădere a tensiunii arteriale, acestea au apărut la 2 pacienți (5 %) cu vârsta < 5 ani tratați cu vosoritidă comparativ cu 2 pacienți (6 %) care au primit placebo.

La pacienți cu vârsta cuprinsă între > 2 ani și < 5 ani, evenimentele adverse de scădere a tensiunii arteriale au fost raportate la 1 pacient (5 %) tratat cu vosoritidă comparativ cu 1 pacient (6 %) care a primit placebo.

La pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani, evenimentele adverse de scădere a tensiunii arteriale au fost raportate la 0 pacienți tratați cu vosoritidă comparativ cu 1 pacient (13 %) care a primit placebo.

La pacienții cu vârsta < 6 luni, evenimentele adverse de scădere a tensiunii arteriale au fost raportate la 1 pacient (8 %) tratat cu vosoritidă comparativ cu 0 pacienți care au primit placebo. Toate evenimentele adverse au fost tranzitorii, s-au remis fără nicio intervenție și nu au limitat tratamentul.

În cadrul studiului 111-206, în cazul pacienților cu vârsta < 5 ani, evenimentele adverse la locul de injectare au fost raportate la 86 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 53 % din pacienții care au primit placebo.

Pacienții tratați cu vosoritidă și evenimente adverse la nivelul locului de injectare au raportat în medie 224 de evenimente adverse comparativ cu pacienții care au primit placebo și au raportat în medie 114 evenimente adverse în interval de 52 de săptămâni, pentru care severitatea a fost de Gradul 1 (ușoară).

La pacienți cu vârste cuprinse între > 2 ani și < 5 ani, evenimente adverse la locul de injectare au fost raportate la 84 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 44 % dintre pacienții care au primit placebo.



La pacienții cu vârste între 6 luni și < 2 ani, evenimente adverse la locul de injectare au fost raportate la 83 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 50 % dintre pacienții care au primit placebo.

La pacienții cu vârste < 6 luni, evenimente adverse la locul de injectare au fost raportate la 92 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 75 % dintre pacienții care au primit placebo.

Participanții care au finalizat studiul 111-206 au continuat studiul 111-208, o extensie deschisă a studiului de fază 2, pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung. Participanții care au inițiat tratamentul cu vosoritidă în studiul 111-206 și l-au continuat în studiul 111-208 au fost tratați timp de până la 3 ani până la momentul limită de colectare a datelor. Participanții au primit o doză zilnică de 30 μg/kg cât timp aveau vârsta < 2 ani, doza zilnică fiind ajustată la 15 μg/kg în timpul vizitei imediat anterioare împlinirii a 2 ani de viață a participanților.

19 pacienți cu vârstă cuprinsă între 24 de luni și < 60 de luni au fost tratați cu vosoritidă timp de 5 ani și au înregistrat ameliorarea staturii medii corelate scorului Z pentru înălțime cu + 1,23 deviație standard (Î 95 % 0,75, 1,71; p<0,0001) și o diferență în înălțime de 7,30 cm (Î 95 % 4,56, 10,04; p<0,0001) în favoarea vosoritidei comparativ cu un grup prospectiv de control format din pacienți cu acondroplazie netratați, cu vârstă și sex echivalente.

10 pacienți cu vârstă cuprinsă între 6 luni și < 24 de luni au fost tratați cu vosoritidă timp de 5 ani și au înregistrat ameliorarea staturii medii corelate scorului Z pentru înălțime cu + 1,13 deviație standard (Î 95 % 0,51, 1,74; p=0,0024) și o diferență în înălțime de 6,69 cm (Î 95 % 4,09, 9,30; p=0,0003) în favoarea vosoritidei comparativ cu un grup prospectiv de control format din pacienți cu acondroplazie netratați, cu vârstă și sex echivalente.

9 pacienți cu vârstă între 0 și < 6 luni au fost tratați cu Voxzogo timp de 4 ani și au înregistrat ameliorarea staturii medii corelate scorului Z pentru înălțime cu +0,86 deviație standard (Î 95% 0,32, 1,40; p=0,0060) și o diferență în înălțime de 2,81 cm (Î 95% 1,18, 4,45; p=0,0041) în favoarea vosoritidei comparativ cu un grup prospectiv de control format din pacienți cu acondroplazie netratați, cu vârstă și sex echivalente.

Creșterea medie a vârstei osoase a fost comparabilă cu creșterea medie a vârstei cronologice, ceea ce a indicat lipsa accelerării maturizării osoase.

3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Vosoritidum și DC Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 17 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Cipru, Croația, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Lituania, Luxemburg, Malta, Polonia, Portugalia, Slovacia și Spania.

4. DATE ESTIMATIVE PRIVIND PACIENȚII ELIGIBILI DIN ROMÂNIA PENTRU TERAPIA CU DCI VOSORITIDUM

Conform informațiilor prezentate în documentația depusă de către solicitant, nr. total de pacienți (prevalenți și incidenți) estimat pentru tratamentul cu DCI Vosoritidum pentru o perioadă de 5 ani, pentru indicația menționată la punctul 1.9., după includerea acestuia în rambursare, sunt:

- 95 de pacienți, pentru anul I



- 100 de pacienți, pentru anul II
- 105 de pacienți, pentru anul III
- 110 de pacienți, pentru anul IV
- 115 de pacienți, pentru anul V.

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Vosoritidum** având indicația autorizată centralizat: „Voxzogo este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare” **întreține criteriile de adăugare a unui nou segment populațional** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate. **Segmentul de pacienți care se adaugă este reprezentat de pacienți cu acondroplazie cu vârsta de 4 luni și peste.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Vosoritidum** pentru indicația: „Voxzogo este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare”.

Report finalizat în 06.04.2026

Referințe bibliografice:

1. Corina Rusu Aspecte molecular-genetice ale acondroplaziei, Mold J Health Sci. 2024;11(3) / Anexa 2 https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/29140/1/MJHS_3_2024_A2_097.pdf
2. EMA/CHMP/487942/2023 Assessment report Voxzogo Procedure No. EMEA/H/C/005475/II/0006 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf
3. Ravi Savarirayan, Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial
4. HAS REPORT https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21021_VOXZOGO_PIC_EI_REEV_AvisDef_CT20652&21021.pdf
5. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) ACHONDROPLASIE https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-04/pnds_ach_04-04-2025_vff.pdf
6. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
7. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
8. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
9. O.M.S. nr. 5.994/2024 cu modificările și completările ulterioare
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Voxzogo

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Farm Sp. Octavian MATEI