



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Reducto specjal
(dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu
dwuwodnego)
we wskazaniu:
krzywica hipofosfatemiczna**

Nr: WS.4211.3.2022.ZZCh

Opracowanie analityczne na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację
(import docelowy)

Data ukończenia: 28.12.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy („nie dotyczy”).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz. 1655).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców („nie dotyczy”).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz. 1655).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

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

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Wykaz skrótów

| | |
|-------------------------------|--|
| Agencja/AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ADHR | autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ang. <i>autosomal-dominant hypophosphatemic rickets</i>) |
| ALP | fosfataza alkaiczna/zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>) |
| ARHR | autosomalna recesywna krzywica hipofosfatemiczna (ang. <i>autosomal-recessive hypophosphatemic rickets</i>) |
| BPABG | British Paediatric and Adolescent Bone Group |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DMP1 | białko matrycy zębiny (ang. <i>dentin matrix protein</i>) |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ENPP1 | ektonukleotydowa pirofosfataza/fosfodiesteraza (ang. <i>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase</i>) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FGF23 | czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. <i>fibroblast growth factor 23</i>) |
| GDG | grupa ds. opracowywania wytycznych (ang. <i>guidelines development group</i>) |
| HHRH | wrodzona krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią (ang. <i>hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PHEX | endopeptydaza regulująca fosforany sprzężona z chromosomem X (ang. <i>phosphate regulating endopeptidase X-linked</i>) |
| PTH | Parathormon, hormon produkowany przez przytarczyce (ang. <i>parathyroid hormone</i>) |
| rhGH | ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.) |
| XLH | hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. <i>X-linked Hypophosphatemia</i>) |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 5 |
| 1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ | 5 |
| 1.2. Historia zlecenia | 5 |
| 1.3. Podsumowanie | 5 |
| 2. Problem zdrowotny | 9 |
| 3. Interwencja oceniana | 11 |
| 4. Rekomendacje | 13 |
| 4.1. Rekomendacje kliniczne | 13 |
| 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych..... | 17 |
| 5. Alternatywne technologie medyczne | 18 |
| 6. Dowody naukowe | 19 |
| 6.1. Opis metodyki..... | 19 |
| 6.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 19 |
| 7. Opinie Konsultantów Krajowych | 20 |
| 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | 22 |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 22 |
| 8.2. Szacowana populacja docelowa | 22 |
| 8.3. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce | 23 |
| 9. Źródła | 24 |
| 10. Załączniki | 25 |
| 10.1. Strategia wyszukiwania publikacji | 25 |
| Wykaz tabel ` | 27 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ

Pismem z dnia 12.10.2022 r., znak PLD.45340.2534.2022.1.AB (data wpływu do AOTMiT 12.10.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg

we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna.

1.2. Historia zlecenia

Przedmiotowa technologia medyczna nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

1.3. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 12.10.2022 r., znak PLD.45340.2534.2022.1.AB (data wpływu do AOTMiT 12.10.2022 r.), z upoważnienia Ministra Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: **Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku.

Przedmiotowa technologia medyczna nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym, prowadzącymi do ujemnego bilansu wapnia i/lub fosforanów w ustroju, a w konsekwencji do zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej, deformacji kości i nieprawidłowego wzrostu. W większości przypadków problem dotyczy ujemnego bilansu wapnia i/lub niedoboru, zaburzenia aktywacji lub funkcji witaminy (działanie receptorowe lub pozareceptorowe) mającej udział w regulacji gospodarki wapniowej. Znacznie rzadziej powodem są zaburzenia gospodarki fosforanowej manifestujące się jako heterogenna grupa krzywicy hipofosfatemicznych.¹

Termin krzywicy hipofosfatemicznej obejmuje choroby:

- zależne od fosfatoniny FGF23 (sprzężona z chromosomem X, autosomalnie dominująca i autosomalnie recesywna krzywica hipofosfatemiczna, XHR),
- powodowane mutacjami różnych genów zaangażowanych w regulację resorpcji fosforu w nerkach (PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1), która indukuje wzrost poziomu krążącego FGF23,

¹ Wrzosek K., Rysz I., Kołłątaj W., Kołłątaj B., Klatka M., *Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku, Endokrynol. Ped. 2016. 15.3.56.55-64.*

- niezależne od FGF23, takie jak wrodzona krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią (HHRH), uwarunkowaną mutacjami w genie kodującym (zależny od sodu transporter fosforu SLC34A3).²

Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphatemia*). Występuje z częstością 1/20 000 urodzeń. Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia.³

Objawy dominujące:

- zniekształcenia kończyn,
- zwłaszcza kończyn dolnych,
- zahamowanie wzrastania,
- zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny).⁴

U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom kalcytriolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR, ang. *autosomal-dominant hypophosphatemic rickets*), klinicznie podobna do XLH.

Do krzywic hipofosfatemicznych należą też rzadziej występujące:

- krzywica dziedziczna autosomalnie recesywnie (ARHR),
- zespół paraneoplastyczny,
- krzywica związana z zespołem McCune'a-Albrighta.⁵

Epidemiologia

Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X rozpoznawana jest najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń.⁶ Autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR) znacznie mniej powszechna, dotyka tylko ok. 100 osób na całym świecie. Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce.

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce została oszacowana na ok. 16 osób na podstawie dostępnych danych statystycznych⁷. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego został określony jako 90% - 100% (oszacowania własne Eksperta). Należy zaznaczyć, że w przypadku dzieci odsetek ten może być niższy z uwagi na brak możliwości przyjmowania leku w postaci tabletki.

Rekomendacje kliniczne

Nie zidentyfikowano polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia krzywicy hipofosfatemicznej.

Odnalezione wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D za konwencjonalną terapię XLH. Wytyczne GDG 2022 zalecają wdrożenie tego leczenia zaraz po rozpoznaniu XLH u dzieci i podawanie soli fosforanowych (w dawce 20-60 mg/kg masy ciała dla dzieci i 750–1,600 mg na dobę dla dorosłych). Wytyczne BPAPG 2020 wskazują jednak, że takie postępowanie nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23, powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Aktywne analogi witaminy D mogą zapobiegać nadczynności przytarczyc, ale zwiększają ryzyko nefrokalcynozy.

Według wytycznych GDG 2022/ BPAPG 2020/ NICE 2018 leczenie burosumabem w porównaniu do terapii konwencjonalnej jest skuteczniejsze, mniej uciążliwe dla pacjenta (1 iniekcja podskórna 1x2 tyg.) Lek można podawać od 1 roku życia po potwierdzeniu badaniem radiologicznym diagnozy XLH i kontynuować do zakończenia wzrostu kostnego.

Wytyczne GDG 2022 dopuszczają leczenie rhGH u dzieci o niskim wzroście, pod warunkiem, że poziomy ALP i parathormonu są kontrolowane.

² Wrzosek K., Rysz I., Kołtąj W., Kołtąj B., Klatka M., *Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku, Endokrynol. Ped. 2016. 15.3.56.55-64.*

³ *Ibidem.*

⁴ *Ibidem.*

⁵ *Ibidem.*

⁶ <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.1.3.38.4.1>.

⁷ <https://portalstatystyczny.pl/alarmujace-trendy-demograficzne-w-polsce-najnowsze-dane-gus-za-2021-rok/>

W przypadku dorosłych z objawową XLH zaleca się leczenie konwencjonalne w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej. Przy występowaniu uporczywych dolegliwości bólowych kości i (lub) stawów spowodowany XLH i (lub) osteomalacją, przy złamaniach rzekomych lub złamaniach związanych z osteomalacją oraz niewystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne zaleca się rozważenie leczenia burosumabem.

Interwencja oceniana

Reducto specjal tabletki 602 mg + 360 mg, substancja czynna: dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego. Stosowany jest w leczeniu i zapobieganiu nawrotom choroby nerek polegającej na odkładaniu szczawianów wapnia w nerkach. Polecany jest również w hipofosfatemii, czyli w zbyt niskiej liczbie fosforanów we krwi, której nie można wyeliminować za pomocą diety.

Produkt posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Niemczech (data wydania pozwolenia: 28.02.2005).

Rekomendacje refundacyjne

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych Reducto Spezial w innych krajach.

Alternatywne technologie medyczne

Jako opcję terapeutyczną stosuje się recepturowe mieszanki fosforanowe zawierające jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu, w dawce 40–70 mg/kg mc./d w ilości 3–8 dawek, optymalnie bez przerwy nocnej.

W tygodniu poprzedzającym leczenie preparatami fosforanów oraz w trakcie leczenia stosuje się aktywne metabolity witaminy D, w celu zapobiegania wystąpieniu lub zaostrzeniu wcześniej istniejącej wtórnej nadczynności przytarczyc, hiperkalciurii i w efekcie nefrokalcynozie.⁸

Dowody naukowe dla skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano dowodów naukowych, spełniające kryteria włączenia.

Opinia Konsultanta Krajowego

Konsultant Krajowy wskazał, że nie dysponuje danymi pozwalającymi na określenie częstości występowania krzywicy hipofosfatemicznej u dorosłych i dzieci, ani liczby nowych przypadków rocznie, w związku z tym nie przedstawił szacunków dotyczących wielkości populacji docelowej. Jednocześnie określił, że po objęciu refundacją ocenianej technologii byłaby ona stosowana u 90-100% pacjentów. (w przypadku dzieci odsetek może być niższy ze względu na brak możliwości dzielenia tabletki na części). Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zastąpienie stosowanej obecnie u wszystkich chorych technologii, jaką jest roztwór magistralny zawierający jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu. Ekspert podkreśla, że dostęp do wnioskowanej technologii i jej refundacja są bardzo oczekiwane zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów, którzy często mają problem z realizacją recept ze względu na trudności z pozyskaniem przez apteki/hurtownie substancji chemicznych do wykonania roztworu.

Kluczowe wnioski

Wrodzona krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się zaburzeniami mineralizacji kośćca związanymi z hipofosfatemią wtórną do utraty fosforanów przez nerki. Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie rozpoznawana jest ona najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń.⁹ Dostępne źródła informacji nie pozwalają na dokładne oszacowanie liczby chorych w populacji dziecięcej i osób dorosłych.

Dostępne w Polsce leczenie chorych z krzywicą hipofosfatemiczną jest leczeniem objawowym i opiera się na suplementacji aktywnych metabolitów witaminy D oraz stosowaniu roztworów recepturowych zawierających związki jednowodnego i/lub dwuwodnego fosforanu sodu w kilku dawkach na dobę. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego koszt dla pacjenta wynosi ok. 15,1 PLN za 250 ml roztworu, co wystarcza na kilka dni terapii (w zależności od stanu chorego). W związku występującymi trudnościami z dostępnością surowców

⁸ Michałus I. „Krzywica hipofosfatemiczna”, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1>.

⁹ <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1>.

farmaceutycznych do wykonania roztworów, możliwość stosowania produktu leczniczego Reducto Spezial zapewni pacjentom kontynuację leczenia. Szacowany dzienny koszt stosowania Reducto Spezial jest porównywalny do technologii alternatywnej (w przypadku dorosłych wynosi ok. 4,70-7,52 zł/dobę, w zależności od dawkowania). Szacowany minimalny i maksymalny koszt roczny stosowania produktu Reducto specjal dla osoby dorosłej na podstawie dawkowania podanego w ulotce produktu leczniczego dla wskazania hipofosfatemia. wynosi od 1 715,50 zł (dawka minimalna) do 2 744,80 zł (dawka maksymalna).

2. Problem zdrowotny

Definicja

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym, prowadzącymi do ujemnego bilansu wapnia i/lub fosforanów w ustroju, a w konsekwencji do zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej, deformacji kości i nieprawidłowego wzrastania. W większości przypadków problem dotyczy ujemnego bilansu wapnia i/lub niedoboru, zaburzenia aktywacji lub funkcji witaminy D (działanie receptorowe lub pozareceptorowe) mającej udział w regulacji gospodarki wapniowej. Znacznie rzadziej powodem są zaburzenia gospodarki fosforanowej manifestujące się jako heterogenna grupa krzywic hipofosfatemicznych.¹⁰

Termin krzywice hipofosfatemiczne obejmuje choroby:

- zależne od fosfatoniny FGF23 (sprzężona z chromosomem X, autosomalnie dominująca i autosomalnie recesywna krzywica hipofosfatemiczna, XHR),
- powodowane mutacjami różnych genów zaangażowanych w regulację resorpcji fosforu w nerkach (PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1), która indukuje wzrost poziomu krążącego FGF23,
- niezależne od FGF23, takie jak wrodzona krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią (HHRH), uwarunkowaną mutacjami w genie kodującym (zależny od sodu transporter fosforu SLC34A3).¹¹

Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH, ang. X-linked hypophosphatemia). Występuje z częstością 1/20 000 urodzeń. Choroba dziedziczona jest jako cecha dominująca spowodowana mutacją w genie PHEX (ang. phosphate regulating gene with homologues to endopeptidases located on the chromosome X), zlokalizowanym na chromosomie X w rejonie Xp22.2-p22.1. Gen PHEX koduje syntezę endopeptydazy PHEX, rozkładającej FGF23. Mutacja w tym genie powoduje zwiększenie poziomu FGF 23 we krwi, co doprowadza do zwiększenia utraty fosforanów w nerkach oraz zmniejszenia syntezy 1,25(OH)₂ D₃.¹²

Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. Dominującymi objawami są: zniekształcenia kończyn, zwłaszcza kończyn dolnych, zahamowanie wzrostu, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny). U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom kalcytriolu. Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR, ang. *autosomal-dominant hypophosphatemic rickets*), klinicznie podobna do XLH. ADHR spowodowana jest mutacją w genie kodującym FGF 23, polegającą na zamianie argininy na glutaminę w pozycji 176 lub 179, co powoduje zwiększenie stężenia we krwi FGF 23 odpornej na degradację. Wzrost stężenia we krwi wymienionego czynnika wzrostu fibroblastów prowadzi do hiperfosfaturii, a tym samym do hipofosfatemii i osteomalacji.¹³

Do krzywic hipofosfatemicznych należą też rzadziej występujące: krzywica dziedziczona autosomalnie recesywnie (ARHR), zespół paraneoplastyczny, a także krzywica związana z zespołem McCune'a-Albrighta.¹⁴

Epidemiologia

Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X rozpoznawana jest najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń.

¹⁰ Wrzolek K., Rysz I., Kołtąj W., Kołtąj B., Klatka M., *Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku*, *Endokrynol. Ped.* 2016. 15.3.56.55-64.

¹¹ *Ibidem.*

¹² *Ibidem.*

¹³ *Ibidem.*

¹⁴ *Ibidem.*

Autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR) znacznie mniej powszechna, dotyka tylko ok. 100 osób na całym świecie.¹⁵ Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce.¹⁶

Według konsensusu belgijskich ekspertów¹⁷ częstość występowania krzywicy hipofosfatemicznej sprzężonej z chromosomem X na świecie oszacowano na 3,9-5 przypadków na 100 000 żywych urodzeń, bez dowodów na zmienność etniczną. Ekstrapolacja częstości występowania i rozpowszechnienia ~ 1:20 000 oznaczałaby, że ta rzadka choroba ma częstość występowania mniejszą niż 6 przypadków u noworodków rocznie i częstość występowania odpowiednio 97 i 475 przypadków w populacji pediatrycznej i młodzieży/dorosłych. Inne źródła podają częstość występowania niższą niż 1:20 000, np. 1,4 na 100 000 w Wielkiej Brytanii czy 1,7 na 100 000 w Norwegii.¹⁸

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce została oszacowana na ok. 16 osób na podstawie dostępnych danych statystycznych¹⁹. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego został określony jako 90% - 100% (oszacowania własne Eksperta). Należy zaznaczyć, że w przypadku dzieci odsetek ten może być niższy z uwagi na brak możliwości przyjmowania leku w postaci tabletki. Dostępne źródła informacji nie pozwalają na dokładne oszacowanie liczby chorych w populacji dziecięcej i osób dorosłych.

¹⁵ <https://medicine.iu.edu/expertise/musculoskeletal-health/research/hypophosphatemic-rickets>

¹⁶ <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1>

¹⁷ Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, Bravenboer B, Velkeniers B, Lammens J, Harvengt P, Cavalier E, Kaux J-F, Lombet J, De Waele K, Verroken C, van Hoeck K, Mortier GR, Levtchenko E and Vande Walle J (2021) Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front. Endocrinol.* 12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543

¹⁸ *ibidem*

¹⁹ <https://portalstatystyczny.pl/alarmujace-trendy-demograficzne-w-polsce-najnowsze-dane-gus-za-2021-rok/>

3. Interwencja oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Reducto specjal

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka | Reducto specjal tabletki 602 mg + 360 mg |
| Kod ATC | G04BC50 |
| Substancja czynna | dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego |
| Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ | krzywica hipofosfatemiczna. |
| Wskazania zarejestrowane (dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej) | EMA: brak FDA: brak Produkt posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Niemczech (data wydania pozwolenia: 28.02.2005) Terapia i zapobieganie nawrotom choroby kamicy szczawianowo-wapniowej. Hipofosfatemia, której nie można wyeliminować za pomocą diety. ²⁰ |
| Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym | <u>Leczenie i profilaktyka kamicy szczawianowo-wapniowej:</u> Zalecana dzienna dawka to 2,4 do 4,9 g fosforanów, podzielona na trzy do czterech dawek indywidualnych. Na początku kuracji należy przyjmować 2 tabletki powlekane 3 razy dziennie (co odpowiada 3,6 g fosforanu na dobę). W zależności od tolerancji i indywidualnych potrzeb pacjenta, dawkę tę można zwiększyć do 2 tabletek powlekanych cztery razy na dobę, co odpowiada 4,9 g fosforanów na dobę, lub zmniejszyć do 1 tabletki powlekanej cztery razy na dobę (co odpowiada 2,4 g fosforanów na dobę). <u>Hipofosfatemia:</u> Dawkowanie odbywa się przy ciągłym monitorowaniu stężenia fosforanów w surowicy, zgodnie z indywidualnymi potrzebami każdego pacjenta. Jako dawkę początkową można podać 5 - 8 tabletek powlekanych na dobę, co odpowiada 3 g - 4,9 g fosforanu, podzielonych na kilka pojedynczych dawek. W przypadku wystąpienia hipokalcemii dawkę należy zmniejszyć. <u>Dzieci</u> Jeśli Reducto@-specjal ma być stosowany u dzieci, dawkę należy zmniejszyć w zależności od masy ciała. Nie należy przekraczać dziennej dawki 50 mg fosforanów na kg masy ciała. ²¹ |
| Informacje dodatkowe | Lek nie powinien być stosowany w przypadku: <ul style="list-style-type: none">• stwierdzonej nadwrażliwości na którykolwiek jego składnik;• zakażeń dróg moczowych spowodowanych bakteriami rozszczepiającymi mocznik;• wartości pH przekraczających 6,6 (nerkowa kwasica cewkowa);• kamieni struwitowych;• chorób przewodu pokarmowego;• znacznego upośledzenia czynności nerek;• chorób związanych ze znacznym wzrostem poziomu sodu w surowicy;• przy jednoczesnym stosowaniu preparatów zawierających witaminę D lub im podobnych;• pacjentów z obniżoną zdolnością wchłaniania fosforanów przez przewód pokarmowy; Podczas stosowania preparatu, zaleca się regularne przeprowadzanie badań moczu w odstępach 6 tygodni i oznaczanie poziomu wapnia i fosforanów, pH oraz ciężaru właściwego. W oparciu o wyniki badań lekarz powinien podjąć decyzję o ewentualnym przerwaniu lub odroczeniu terapii. W przypadku zakażenia dróg moczowych, konieczna jest dalsza diagnostyka i nie należy przyjmować preparatu do czasu całkowitego jego wyleczenia. W przypadku przewlekłego przyjmowania preparatu, należy przeprowadzić dodatkowe badania krwi celem oznaczenia poziomu elektrolitów, kreatyniny oraz, w razie potrzeby, parathormonu. U kobiet w ciąży, w okresie laktacji oraz u dzieci, lek należy stosować po konsultacji lekarskiej. |
| Działania niepożądane | Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości żołądkowo-jelitowe (uczucie ucisku i pełności) oraz biegunki. Działania niepożądane występują głównie na początku terapii i mogą mieć na nie wpływ indywidualne dawkowanie lub podawanie z głównymi posiłkami. ²² |
| Pozwolenie na dopuszczenie do | EMA: brak FDA: brak |

²⁰ <https://mediately.co/de/drugs/TSFOWvNrN265lyf9mKP1hFd59rM/reducto-spezial-602-mg-360-mg-tabletten-mit-veranderter-wirkstofffreisetzung>

²¹ *ibidem*

²² *ibidem*

| | |
|--|--|
| obrotu | Data wydania pozwolenia/rejestracji w Niemczech 28.02.2005 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) |
| Podmiot odpowiedzialny | HORMOSAN Pharma GmbH |
| Status leku sierocego (TAK/NIE) | NIE |

4. Rekomendacje

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 23-24.11.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej.

Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov),

W ramach przeszukania zidentyfikowano następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- NICE 2018
- BPABG 2020
- GDG 2022

Najważniejsze informacje dotyczące terapii pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (oraz innych) w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej.

| Wytyczne | Podsumowanie |
|--|--|
| | Wytyczne praktyki klinicznej |
| NICE 2018 ²³ (ang. National Institute for Health and Care Excellence) | Burosumab jest zalecany w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) u dzieci od 1 roku życia z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u młodych osób z niezakończonym wzrostem kostnym. Burosumab (Crysvisa, Kyowa Kirin) jest przeciwciałem monoklonalnym które podaje się we wstrzyknięciu podskórnym raz na 2 tygodnie. Zalecana dawka początkowa to 0,4 mg/kg, normalna dawka podtrzymująca to 0,8 mg/kg, a dawka maksymalna to 2 mg/kg do 90 mg. Dawki należy zaokrąglić do najbliższych 10 mg. Leczenie można rozpocząć u dzieci w wieku 1 roku i kontynuować do zakończenia wzrostu kostnego. |
| BPABG 2020 ²⁴ (ang. <i>British Paediatric and Adolescent Bone Group</i>) | <p>Konwencjonalna terapia XLH polega na suplementacji <u>wieloma dziennymi dawkami doustnego fosforanu i aktywnymi analogami witaminy D</u>. Terapia nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23. Przyjmowanie doustnego fosforanu <u>powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy</u>. Aktywne analogi witaminy D <u>mogą zapobiegać</u> nadczynności przytarczyc, ale <u>zwiększają ryzyko</u> nefrokalcynozy.</p> <p>Burosumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się i hamuje aktywność czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23). Poprzez bezpośrednie hamowanie nadmiaru FGF23, burosumab zwiększa wchłanianie zwrotne fosforanów w kanalikach nerkowych i poprzez produkcję witaminy D, poprawia wchłanianie wapnia i fosforanów w jelitach. W Europie burosumab jest wskazany i zalecany w leczeniu XLH u pacjentów z radiologicznymi objawami choroby kości u dzieci w wieku 1 roku i starszych oraz młodzieży z niezakończonym wzrostem kostnym.</p> <p>Leczenie pacjentów powinno nastąpić po potwierdzeniu rozpoznania (poprzez badania biochemiczne, radiograficzne i genetyczne u pacjenta lub członka rodziny), pod warunkiem, że pacjent ma co najmniej 1 rok i nadal znajduje się w wieku, w którym występuje znaczny wzrost kości.</p> <p>Leczenie burosumabem należy rozpocząć od dawki początkowej 0,8 mg/kg mc., podskórnie co 2 tygodnie, jednak niektórzy pacjenci są w stanie normalizować stężenie fosforanów i ALP w surowicy po podaniu dawki początkowej 0,4 mg/kg mc. dlatego zaleca się rozpoczęcie leczenia tą dawką. Po rozpoczęciu leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy monitorować co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie stosownie do potrzeb. Zaleca się również oznaczanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo 4 tygodnie po każdej modyfikacji dawki. Maksymalne stężenie fosforanów w surowicy osiąga się 7–11 dni po wstrzyknięciu. W celu dostosowania dawki należy przeprowadzić badanie i oznaczyć stężenie fosforanów w surowicy na czczo do dolnej granicy normalnego zakresu referencyjnego dla wieku. Dawki należy zaokrąglić do najbliższych 10 mg zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, z możliwością zaokrąglenia do 5 mg w zależności od decyzji lekarza, szczególnie u młodszych dzieci i niemowląt.</p> |
| GDG 2022 ²⁵ (ang. <i>guidelines development group*</i>) | <p>Zalecenia dotyczące leczenia konwencjonalnego u dzieci z XLH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie dzieci kombinacją <u>doustnego fosforu (sole fosforanowe)</u> i aktywnej witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol) natychmiast po postawieniu diagnozy (stopień B, umiarkowane zalecenie) • Zaleca się początkową dawkę 20-60 mg/kg masy ciała na dobę (0,7-2,0 mmol/kg na dzień) fosforu elementarnego u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym, którą należy korygować w miarę poprawy stanu pacjenta i jego wzrostu, poprawy wyniku fosfatazy alkalicznej (ALP) i parathormonu (PTH) (stopień C, umiarkowane zalecenie) • Zaleca się suplementację fosforanami tak często, jak to możliwe, 4-6 razy dziennie u młodych pacjentów z wysokim poziomem ALP (stopień B, umiarkowane zalecenie) • Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki suplementacji fosforanami w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej, chociaż należy unikać dawek większych niż 80 mg/kg mc. na dobę (w zależności od fosforu elementarnego), aby zapobiec dyskomfortowi żołądkowo-jelitowemu i nadczynności przytarczyc. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, leczenie należy dostosować poprzez zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie częstości (stopień C, umiarkowane zalecenie) • Zaleca się stosowanie małych dawek w zakresie dawek efektywnych (tj. 20-60 mg/kg) u pacjentów z łagodnymi fenotypami, na przykład niemowląt zdiagnozowanych w badaniach przesiewowych rodzinnych (stopień C, umiarkowane zalecenie) • Zaleca się początkową dawkę kalcytriolu 20-30 ng/kg masy ciała dziennie lub alfakalcydolu 30-50 ng/kg masy ciała dziennie (stopień C, umiarkowane zalecenie) |

²³ NICE Guidance, Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people, Highly specialised technologies guidance, Published: 10 October 2018.

²⁴ Padidela R., Cheung M., Saraff V., Dharmaraj P., Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations, Endocrine Connections (2020) 9, 1051–1056.

²⁵ González-Lamuno D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-del Barrio S, Martínez Díaz Guerra G, Peris P., Recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipofosfatemía ligada al cromosoma X: un consenso basado en el método ADAPTE, Med Clin (Barc). 2022;159:152.

| Wytyczne | Podsumowanie |
|----------|--|
| | Wytyczne praktyki klinicznej |
| | <ul style="list-style-type: none">• Sugeruje się, aby pacjenci z niedoborem witaminy D otrzymywali naturalne suplementy witaminy D (cholekalcyferol) (stopień C, słabe zalecenie)• Nie zaleca się rutynowej suplementacji wapnia u dzieci z XLH, chociaż należy przeprowadzić ocenę dietetyczną dziennego spożycia wapnia (stopień D, słabe zalecenie) <p>Zalecenia dotyczące podawania burosumabu u dzieci z XLH.</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeśli to możliwe, zaleca się rozważenie leczenia burosumabem u dzieci z XLH ≥ 1 roku oraz u młodzieży z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiologicznych, która jest oporna na konwencjonalne leczenie; lub występują powikłania związane z konwencjonalną terapią; lub pacjent jest niezdolny do przestrzegania konwencjonalnej terapii, zakładając, że możliwa jest odpowiednia obserwacja (stopień B, umiarkowane zalecenie)• U dzieci zaleca się dawkę początkową burosumabu wynoszącą 0,8mg/kg masy ciała (zaokrągloną do najbliższych 10 mg), podawaną podskórnie co 2 tygodnie (stopień B, umiarkowane zalecenie)• Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki burosumabu w przyrostach co 0,4 mg/kg mc. w celu zwiększenia stężenia fosforanów w surowicy na czczo wokół dolnej granicy normalnego zakresu referencyjnego skorygowanego o wiek do maksymalnej dawki 2,0 mg/kg masy ciała (maksymalna dawka 90 mg) (stopień B, umiarkowane)• Burosumabu nie należy dostosowywać częściej niż co 4 tygodnie (stopień B, umiarkowane zalecenie).• W okresie dostosowywania dawki sugeruje się monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo między wstrzyknięciami, najlepiej 7-11 dni po ostatnim wstrzyknięciu; po 3 miesiącach od otrzymania pierwszej dawki, należy ocenić stężenie fosforanów w surowicy na czczo, najlepiej tuż przed podaniem kolejnej dawki, w celu skontrolowania czy dawka leku jest odpowiednio dostosowana (stopień B, słabe zalecenie)• Dawkę należy przerwać, jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo przekracza górną granicę normy. Leczenie burosumabem można wznowić podając połowę poprzedniej dawki, gdy stężenie fosforanów w surowicy spadnie poniżej wartości prawidłowych (stopień B, umiarkowane zalecenie)• Zaleca się, aby burosumab nie był podawany jednocześnie z konwencjonalnym leczeniem, gdy stężenie fosforanów na czczo przed rozpoczęciem leczenia mieści się w normalnym zakresie referencyjnym skorygowanym o wiek lub w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (stopień X, umiarkowane zalecenie) <p>Zalecenia dotyczące hormonu wzrostu u dzieci</p> <ul style="list-style-type: none">• Nie zaleca się rutynowego podawania rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) u pacjentów z XLH (stopień C, słabe zalecenie)• Leczenie rhGH można rozważyć u dzieci o niskim wzroście, pod warunkiem, że poziomy ALP i parathormonu są kontrolowane (stopień C, słabe zalecenie) <p>Zalecenia dotyczące leczenia konwencjonalnego u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaleca się, aby dorośli z XLH, którzy mają objawy, otrzymywali leczenie aktywną witaminą D wraz z doustnym fosforem (sole fosforanowe) w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej (stopień B, umiarkowane zalecenie).• Sugeruje się leczenie kobiet w ciąży i karmiących piersią aktywną witaminą D w połączeniu z suplementacją fosforanów, jeśli to konieczne (stopień D, słabe zalecenie).• Nie zaleca się rutynowego leczenia dorosłych z XLH, którzy są bezobjawowi (stopień C, umiarkowane zalecenie)• Zaleca się stosowanie znacznie niższych dawek aktywnej witaminy D i fosforanów doustnych niż te stosowane u dzieci (stopień C, umiarkowane zalecenie). Zaleca się aby zakres dawek mieścił się w przedziale 750–1,600 mg na dobę dla fosforanów i 0.50–0.75 i 0.75–1.5 μg na dobę odpowiednio dla kalcytriolu i alfakalcydolu (stopień C, słabe zalecenie)• Sugeruje się zmniejszenie dawki aktywnej witaminy D u pacjentów z przewidywanym długotrwałym unieruchomieniem, aby zapobiec hiperkalcemii i hiperkalcemii (stopień D, słabe zalecenie)• Zaleca się przerwanie suplementacji fosforanami u pacjentów ze znacznie podwyższonym poziomem PTH (stopień C, umiarkowane zalecenie)• Sugeruje się, że aktywną witaminę D można podawać dorosłym pacjentom z wtórną nadczynnością przytarczyc bez suplementacji fosforanami, jeśli jest dokładnie monitorowana (stopień D, słabe zalecenie).• Sugeruje się podawanie naturalnych suplementów witaminy D (cholekalcyferol) w przypadku niedoboru witaminy D; sugeruje się również zapewnienie normalnego spożycia wapnia (stopień C, słabe zalecenie) <p>Zalecenia dotyczące leczenia burosumabem u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaleca się rozważenie leczenia burosumabem u dorosłych z XLH, którzy mają następujące objawy: uporczywy ból kości i (lub) stawów spowodowany XLH i (lub) osteomalacją ograniczającą codzienną aktywność (niezależnie od tego, czy ból jest związany z innymi powszechnymi schorzeniami, takimi jak choroba zwyrodnieniowa stawów, |

| Wytyczne | Podsumowanie | | |
|----------|---|---|--|
| | Wytyczne praktyki klinicznej | | |
| | <p>spondyloartroza lub zwężenie kanału, między innymi); złamania rzekome lub złamania związane z osteomalacją; oraz niewystarczająca lub oporna na leczenie odpowiedź na leczenie konwencjonalne (stopień B, umiarkowane zalecenie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się również rozważenie leczenia burosumabem, jeśli u pacjentów wystąpią powikłania związane z leczeniem konwencjonalnym (stopień D, słabe zalecenie) • Zaleca się początkową dawkę burosumabu 1,0 mg/kg masy ciała (maksymalna dawka 90 mg) podawaną podskórnie co 4 tygodnie (stopień B, umiarkowane zalecenie) • Sugeruje się wstępne monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo między wstrzyknięciami, najlepiej 7-11 dni po ostatnim wstrzyknięciu; po 3 miesiącach od otrzymania pierwszej dawki, należy ocenić stężenie fosforanów w surowicy na czczo, najlepiej tuż przed podaniem kolejnej dawki, w celu skontrolowania czy dawka leku jest odpowiednio dostosowana (stopień B, słabe zalecenie) • Podawanie leku należy przerwać, jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo przekracza górną granicę normy. Leczenie burosumabem można wznowić podając połowę poprzedniej dawki, gdy stężenie fosforanów w surowicy jest poniżej wartości prawidłowych (stopień C, umiarkowane zalecenie) • Burosumabu nie należy podawać razem z konwencjonalnym leczeniem u pacjentów, u których stężenie fosforanów przed rozpoczęciem leczenia mieściło się w normalnym przedziale referencyjnym dostosowanym do wieku lub w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (stopień X, umiarkowane zalecenie) | | |
| | <p>Aggregate evidence quality</p> <p>Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations</p> <p>Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies</p> <p>Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations</p> <p>Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles</p> <p>Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates</p> | <p>Benefit or harm predominates</p> <p>Strong recommendation</p> <p>Moderate recommendation</p> <p>Weak recommendation (based on low-quality evidence)</p> <p>Strong recommendation</p> <p>Moderate recommendation</p> | <p>Benefit and harm balanced</p> <p>Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)</p> <p>No recommendation may be made</p> |

* Konsensus ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z XLH: 1 ekspert w dziedzinie endokrynologii dziecięcej, 1 ekspert w dziedzinie endokrynologii z doświadczeniem w metabolizmie kości, 2 ekspertów w dziedzinie nefrologii dziecięcej, 1 ekspert w dziedzinie reumatologii z doświadczeniem w metabolicznej chorobie kości oraz 1 ekspert w dziedzinie stomatologii dziecięcej. Specjaliści ci utworzyli grupę ds. opracowywania wytycznych (GDG).

Wykaz skrótów:

ALP – fosfataza alkaiczna/zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*), FGF23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*), PTH – Parathormon, hormon produkowany przez przytarczycę (ang. *parathyroid hormone*), rhGH - ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (ang. *recombinant human growth hormone*), XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked Hypophosphatemia*),

Nie odnaleziono polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia krzywicy hipofosfatemicznej.

Odnaleziono wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D za konwencjonalną terapię XLH. Wytyczne GDG 2022 zalecają wdrożenie tego leczenia zaraz po rozpoznaniu XLH u dzieci i podawanie soli fosforanowych (w dawce 20-60 mg/kg masy ciała dla dzieci i 750–1,600 mg na dobę dla dorosłych). Wytyczne BPAPG 2020 wskazują jednak, że takie postępowanie nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23, powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Aktywne analogi witaminy D mogą zapobiegać nadczynności przytarczyc, ale zwiększają ryzyko nefrokalcynozy.

Według wytycznych GDG 2022/BPAPG 2020/ NICE 2018 leczenie burosumabem w porównaniu do terapii konwencjonalnej jest skuteczniejsze, mniej uciążliwe dla pacjenta (1 iniekcja podskórna 1x2 tyg.) Lek można podawać od 1 roku życia po potwierdzeniu badaniem radiologicznym diagnozy XLH i kontynuować do zakończenia wzrostu kostnego.

Wytyczne GDG 2022 dopuszczają leczenie rhGH u dzieci o niskim wzroście, pod warunkiem, że poziomy ALP i parathormonu są kontrolowane.

W przypadku dorosłych z objawową XLH zaleca się leczenie konwencjonalne w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej. Przy występowaniu uporczywych dolegliwości bólowych kości i (lub) stawów spowodowany XLH i (lub) osteomalacją, przy złamaniach rzekomych lub złamaniach związanych z osteomalacją oraz niewystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne zaleca się rozważenie leczenia burosumabem.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych przeszukano następujące źródła:

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

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 25.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Reducto specjal, potassium dihydrogen phosphate, sodium monohydrogen phosphate.

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ww. produktu leczniczego.

Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego), tabletki 602 mg + 360 mg jest preparatem ogólnodostępnym w aptekach niemieckich bez recepty.

5. Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną technologię medyczną stosuje się recepturowe mieszanki fosforanowe zawierające jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu, w dawce 40–70 mg/kg mc./d w ilości 3–8 dawek, optymalnie bez przerwy nocnej.

W tygodniu poprzedzającym leczenie preparatami fosforanów oraz w trakcie leczenia stosuje się aktywne metabolity witaminy D, w celu zapobiegania wystąpieniu lub zaostrzeniu wcześniej istniejącej wtórnej nadczynności przytarczyc, hiperkalciurii i w efekcie nefrokalcyozie.²⁶

W odpowiedzi na prośbę o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii wskazał, że obecnie podstawą opieki zdrowotnej u chorych z omawianym wskazaniem jest suplementacja fosforanów jako leczenie objawowe.

²⁶ Michałus I. „Krzywica hipofosfatemiczna”, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.1.3.38.4.1>.

6. Dowody naukowe

6.1. Opis metodyki

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (data przeszukania: 23.11.2022 r.).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia niniejszego do przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego

| | |
|-----------------------------|---|
| Populacja (P) | Pacjenci z krzywicą hipofosfatemiczną |
| Interwencja (I) | Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg |
| Komparator (C) | brak ograniczeń |
| Efekty zdrowotne (O) | dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów |
| Rodzaj badań (S) | dowody naukowe o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności |
| Inne | publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu |

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia.

6.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg są dolegliwości żołądkowo-jelitowe (uczucie ucisku i pełności) oraz biegunki. Informację te zostały zawarte jedynie w ulotce produktu leczniczego.

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL, FDA, EMA.

7. Opinie Konsultantów Krajowych

Analitycy Agencji zwrócili się do dwóch Konsultantów Krajowych w dziedzinach: endokrynologii oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 1 opinię, od prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii.

Opinia Konsultanta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Opinia ekspercka miała na celu określenie stanowiska w następujących kwestiach:

- oszacowanie docelowej populacji pacjentów w Polsce
- zdefiniowanie efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punkty końcowe
- wskazanie technologii opcjonalnych, aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących
- określenie wymaganego czasu leczenia wnioskowanym produktem leczniczym Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) tabletki 602 mg + 360 mg
- wskazanie stosowanych obecnie schematów leczenia ogólnoustrojowego w warunkach polskich,
- identyfikacja problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia
- propozycje rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia w celu poprawy sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu
- wskazanie potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
- identyfikacja możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii
- określenie subpopulacji pacjentów, którzy mogą najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii
- wskazanie dowodów naukowych (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w analizie

Pełne stanowisko eksperta zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4. Opinia Konsultanta Krajowego

| | prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii |
|---|--|
| 1. Oszacowanie populacji docelowej | Ekspert wskazał, że nie dysponuje danymi pozwalającymi na określenie częstości występowania krzywicy hipofosfatemicznej u dorosłych i dzieci, ani liczby nowych przypadków rocznie. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego określił na wysoki (90-100%) z zastrzeżeniem, że w przypadku dzieci odsetek ten może być niższy z powodu niemożności przyjmowania tabletek przez dzieci (z dostępnych informacji wynika, że tabletki są niepodzielne (tabletki o przedłużonym działaniu).) |
| 2. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe | Istotny klinicznie punkt końcowy: Wyrównanie/podwyższenie hipofosfatemii poprzez suplementowanie związków fosforu per os i tym samym optymalizacja parametrów homeostazy wapniowo-fosforanowej. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: Kliniczne objawy wynikające z wyrównania niedoboru fosforu dotyczą: - układu kostnego (poprawa mineralizacji tkanki kostnej, potencjalnie mniej złamań – ale to nie jest typowa osteoporoza) - pozostałych tkanek (ponieważ fosfor jest składnikiem DNA, RNA, ATP/ADP, kinaz tyrozynowych, fosfolipidów) będą to objawy kliniczne mało charakterystyczne (np. poprawa ogólnego samopoczucia, wzrost siły mięśniowej itp.) |

| | prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii |
|--|--|
| 3. Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących | Roztwór magistralny zawierający jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu, obecnie stosowany przez 100% chorych, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii odsetek ten spadnie do ok. 10% <u>Dodatkowe informacje:</u> Cena roztworu magistralnego dla pacjenta wynosi ok. 15,1 PLN za 250 ml roztworu (ponieważ dawkowanie leku opiera się u osób dorosłych na łyżkach stołowych (15 ml), taki roztwór wystarcza na kilka dni (zależy to od stanu chorego). |
| 4. Długość leczenia wnioskowanym produktem leczniczym Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) tabletki 602 mg + 360 mg? | Krzywice hipofosfatemiczne są chorobami przewlekłymi, stąd należy założyć, że leczenie preparatem Reducto Spezial także będzie długotrwałe. W przypadku krzywicy hipofosfatemicznej w przebiegu osteomalacji onkogennej, wycięcie nowotworu (źródła nadmiaru FGF-23 i/lub innych fosfatonin) może wyleczyć chorego i tym samym suplementacja związkami fosforu będzie bezzasadna. |
| 5. Schematy leczenia ogólnoustrojowego stosowane obecnie w warunkach polskich | Obecnie, stosuje się roztwory magistralne zawierające związki jednowodnego i/lub dwuwodnego fosforanu sodu |
| 6. problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | Pacjenci napotykają trudności ze zrealizowaniem recepty na roztwór magistralny, co często zmusza ich do realizacji recepty w odległych miejscowościach. Z mojego doświadczenia wiem także, że występowały trudności z pozyskaniem przez apteki/hurtownie substancji chemicznych do wykonania roztworu. |
| 7. Propozycje rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | Krzywice hipofosfatemiczne są chorobami rzadkimi. Suplementacja fosforanów jest leczeniem objawowym, który obecnie jest podstawą opieki zdrowotnej nad chorym z takim zaburzeniem. Możliwe, że w niektórych przypadkach pomocne byłoby zastosowanie burosumabu (Crysvita), przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko FGF-23, tym samym unieczynnającego hormon i znoszącego jego działanie. Oprócz leczenia farmakologicznego, bardzo ważnym byłoby objęcie takiej grupy chorych także opieką dietetyka klinicznego, psychologa, stworzeniem grup wsparcia. |
| 8. Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii. | Ekspert nie dostrzega potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem tego leku. Dostępność tego typu leków, jak i ich refundacja są bardzo oczekiwane zarówno przez lekarzy i pacjentów w Polsce. |
| 9. Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii | Lek ten niekiedy może być stosowany w leczeniu/profilaktyce kamicy nerkowej (głównie w przebiegu hiperkalciurii absorpcyjnej typu I), głównie kamieni szczawianowych (raczej mała skuteczność). |
| 10. Subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii? | W przypadku łagodnie przebiegających krzywicy hipofosfatemicznych, większe zapotrzebowanie na fosfor może być zabezpieczone odpowiednią dietą i wtedy stosowanie Reducto Spezial może nie być konieczne. Wskazania do leczenia i dawkowania muszą być ustalane indywidualnie. |
| 11. Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie | Brak informacji |
| 12. Inne uwagi | - |

Podsumowanie opinii:

Konsultant Krajowy wskazał, że nie dysponuje danymi pozwalającymi na określenie częstości występowania krzywicy hipofosfatemicznej u dorosłych i dzieci, ani liczby nowych przypadków rocznie, w związku z tym nie przedstawił szacunków dotyczących wielkości populacji docelowej. Jednocześnie określił, że po objęciu refundacją ocenianej technologii byłaby ona stosowana u 90-100% pacjentów. (w przypadku dzieci odsetek może być niższy ze względu na brak możliwości dzielenia tabletki na części). Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zastąpienie stosowanej obecnie u wszystkich chorych technologii, jaką jest roztwór magistralny zawierający jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu. Ekspert podkreśla, że dostęp do wnioskowanej technologii i jej refundacja są bardzo oczekiwane zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów, którzy często mają problem z realizacją recept ze względu na trudności z pozyskaniem przez apteki/hurtownie substancji chemicznych do wykonania roztworu. Wg szacunków eksperta cena roztworu magistralnego dla pacjenta wynosi ok. 15,1 PLN za 250 ml, co wystarcza na kilka dni (zależy to od stanu chorego).

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 12.10.2022 r. (znak: PLD.45340.2534.2022.1.AB), od września 2021 r. do października 2022 r. sprowadzono 77 opakowań produktu leczniczego Reducto specjal (na łączną kwotę około 7 275,73 zł) w ramach importu docelowego.

Zgodnie z informacją przekazaną w ww. piśmie cena produktu leczniczego Reducto specjal wynosi 94,49 zł za opakowanie po 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 12.10.2022 r.).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie przykładowych cen produktu leczniczego Reducto specjal w wybranych aptekach internetowych.

Tabela 5. Zestawienie cen produktu leczniczego Reducto specjal, (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg) tabletki, 100 szt.

| L.P. | Cena (PLN)* |
|------|----------------------|
| 1. | 85,19 ²⁷ |
| 2. | 103,35 ²⁸ |
| 3. | 98,24 ²⁹ |
| 4. | 90,27 ³⁰ |

*cena produktu obliczona na podstawie tabeli nr 232/A/NBP/2022 kursów średnich walut obcych z dnia 01.12.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono minimalną, maksymalną oraz średnią cenę wnioskowanego produktu.

Tabela 6. Wnioskowana cena produktu leczniczego Reducto specjal w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu

| Nazwa, postać, dawka, opak. | Min Cena [zł/opak.] | Max Cena [zł/opak.] | Średnia Cena [zł/opak.] |
|--|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Reducto specjal, (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg) tabletki, 100 szt. | 85,19 | 103,35 | 94,26 |

Należy podkreślić, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Reducto Spezial byłoby wskazane.

8.2. Szacowana populacja docelowa

Szacowanie nowych przypadków zachorowań na krzywicę hipofosfatemiczną opiera się na założeniu częstotliwości zachorowań na poziomie 1 przypadku na 20 000 urodzeń.

²⁷ https://www.apo-discounter.pl/reducto-spezial-w-tabletkach-100szt-pzn-04504447?utm_source=webpartners&utm_medium=feed&utm_campaign=webpartners

²⁸ <https://www.apobee.de/en/products/reducto-spezial-602-mg360-mg-tabletten-mit-veranderter-wirkstofffreisetzung-100-st-uta>

²⁹ <https://www.pharmasana.co.uk/reducto-spezial-ueberzogene-tabletten-100-st-04504447>

³⁰ https://www.homoempatia.eu/product/reducto-spezial-ueberzogene-tabletten.266062.html?language_code=en

Tabela 7. Szacowana liczba nowych przypadków krzywicy hipofosfatemicznej

| Rok | Urodzenia żywe ³¹ | Szacowana liczba pacjentów chorych na krzywicę hipofosfatemiczną |
|------|------------------------------|--|
| 2019 | 375 000 | 18 |
| 2020 | 355 300 | 17 |
| 2021 | 331 000 ³² | 16 |

8.3. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Dawkowanie leku Reducto specjal jest uzależnione od indywidualnych potrzeb pacjentów, którzy powinni przyjmować lek zgodnie z zaleceniami lekarza. Stała kontrola poziomu fosforanów w surowicy dla każdego pacjenta stanowi podstawę dla ustalania na bieżąco właściwej dziennej dawki leku. W przypadku wystąpienia hipokalcemii należy zmniejszyć dawkę.

Agencja oszacowała koszt rocznej terapii dla dorosłego pacjenta przyjmując na podstawie informacji podanej w ulotce produktu leczniczego dla wskazania: hipofosfatemia. Zgodnie z tym dorosły pacjent powinien przyjmować od 5 do 8 tabletek na dobę (3 g – 4,9 g fosforanu). Koszt 1 tabletki produktu ok 0,94 zł obliczony został na podstawie średniej ceny opakowania produktu leczniczego (100 tabl.) oszacowanej przez Agencję. Koszt roczny stosowania leku został obliczony przy założeniu, że pacjent nie zmienił dawkowania leku w trakcie terapii.

Tabela 8. Szacowany minimalny i maksymalny koszt roczny stosowanie produktu Reducto specjal dla osoby dorosłej

| | Dawka minimalna | Dawka maksymalna |
|------------------------------------|-----------------|------------------|
| Dawka leku na dobę (tabl.) | 5 | 8 |
| Dawka leku w ciągu 12 m-cy (tabl.) | 1 825 | 2 920 |
| Koszt roczny terapii (PLN) | 1 715,50 | 2 744,80 |

Przy oszacowaniu kosztu rocznej terapii dla dziecka Agencja przyjęła na podstawie informacji podanej w ulotce produktu leczniczego dla wskazania: hipofosfatemia. Zgodnie z tym u dzieci nie należy przekraczać dawki dobowej 50 mg fosforanów na kg masy ciała. W związku z brakiem informacji o możliwości podzielenia tabletki na mniejsze dawki jako jednostkę minimalną przyjęto 1 tabletkę. Koszt 1 tabletki produktu ok 0,94 zł obliczony został na podstawie średniej ceny opakowania produktu leczniczego (100 tabl.) oszacowanej przez Agencję.

Tabela 9. Szacowany koszt roczny stosowania produktu Reducto specjal u dziecka w zależności od wagi

| Waga dziecka (kg) | 15 | 20 | 30 | 40 |
|------------------------------------|-------|-------|-------|---------|
| Dawka leku na dobę (tabl.) | 1 | 1 | 2 | 3 |
| Dawka leku w ciągu 12 m-cy (tabl.) | 365 | 365 | 730 | 1095 |
| Koszt roczny terapii (PLN) | 343,1 | 343,1 | 686,2 | 1 029,3 |

Z uwagi na brak informacji o możliwości podzielenia tabletki na mniejsze dawki oraz założeniu, że możliwe jest przyjęcie dziennej dawki fosforanów jednorazowo, przedstawione szacunki nie obejmują całej populacji pediatrycznej, uwzględniają jedynie populację dzieci o masie ciała pow. 12 kg.

³¹ Sytuacja demograficzna Polski do 2020r. Zgony i umieralność, Główny Urząd Statystyczny Warszawa 2021

³² <https://portalstatystyczny.pl/alarmujace-trendy-demograficzne-w-polsce-najnowsze-dane-gus-za-2021-rok/>

9. Źródła

| Wytyczne praktyki klinicznej | |
|---|--|
| NICE 2018 | NICE Guidance, Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people, Highly specialised technologies guidance, Published: 10 October 2018. |
| BPABG 2020 | Padidela R., Cheung M., Saraff V., Dharmaraj P., Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations, Endocrine Connections (2020) 9, 1051–1056. |
| GDG 2022 | González-Lamuno D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-del Barrio S, Martínez Díaz Guerra G, Peris P., Recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipofosfemia ligada al cromosoma X: un consenso basado en el método ADAPTE, Med Clin (Barc). 2022;159:152. |
| Inne | |
| Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, Bravenboer B, Velkeniers B, Lammens J, Harvengt P, Cavalier E, Kaux J-F, Lombet J, De Waele K, Verroken C, van Hoeck K, Mortier GR, Levchenko E and Vande Walle J (2021) Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. Front. Endocrinol. 12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543 | |
| Wrzolek K., Rysz I., Kołłątaj W., Kołłątaj B., Klatka M., Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku, Endokrynol. Ped. 2016.15.3.56.55-64. | |
| https://endokrynologiapediatryczna.pl/?doi=10.18544/EP-01.15.03.1651 | |
| https://medicine.iu.edu/expertise/musculoskeletal-health/research/hypophosphatemic-rickets | |
| https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1 | |
| https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.641543/full#B136 | |
| https://mediate.ly.co/de/drugs/TSFOWvNrN265lyf9mKP1hFd59rM/reducto-spezial-602-mg-360-mg-tabletten-mit-veranderter-wirkstofffreisetzung | |
| https://www.apo-discounter.pl/reducto-spezial-w-tabletkach-100szt-pzn-04504447?utm_source=webpartners&utm_medium=feed&utm_campaign=webpartners | |
| https://www.apobee.de/en/products/reducto-spezial-602-mg360-mg-tabletten-mit-veranderter-wirkstofffreisetzung-100-st-uta | |
| https://www.apteko.pl/reducto-spezial-602mg-360mg-tabl-o-zm-uwaln-i-doc-100szt.pdf | |
| https://www.pharmasana.co.uk/reducto-spezial-ueberzogene-tabletten-100-st-04504447 | |
| https://www.homoempatia.eu/product/reducto-spezial-ueberzogene-tabletten.266062.html?language_code=en | |

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Zal. 1. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) w bazie Medline (PubMed), data wyszukiwania: 23.11.2022 r.

| ID | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|---|----------|
| #1 | "Rickets, Hypophosphatemic"[MeSH Terms] | 874 |
| #2 | Hypophosphatemic | 2741 |
| #3 | Xlh | 591 |
| #4 | "X-linked hypophosphatemia" | 515 |
| #5 | ((("Rickets, Hypophosphatemic"[MeSH Terms]) OR (Hypophosphatemic)) OR (xlh)) OR ("X-linked hypophosphatemia") | 2990 |
| #6 | reducto | 21 |
| #7 | "potassium dihydrogen phosphate" | 697 |
| #8 | "Sodium monohydrogen phosphate" | 7 |
| #9 | "Sodium monohydrogen phosphate dihydrate" | 1 |
| #10 | ((reducto) OR ("potassium dihydrogen phosphate")) OR ("Sodium monohydrogen phosphate") OR ("Sodium monohydrogen phosphate dihydrate") | 726 |
| #11 | ((("Rickets, Hypophosphatemic"[MeSH Terms]) OR (Hypophosphatemic)) OR (xlh)) OR ("X-linked hypophosphatemia") AND (((reducto) OR ("potassium dihydrogen phosphate")) OR ("Sodium monohydrogen phosphate")) OR ("Sodium monohydrogen phosphate dihydrate")) | 2 |

Zal. 2. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 23.11.2022 r.

| | | |
|----|--|----------|
| #1 | Hypophosphatemic.ab,kw,ti. | 2647 |
| #2 | xlh.ab,kw,ti. | 970 |
| #3 | "X-linked hypophosphatemia".ab,kw,ti. | 802 |
| #4 | 1 or 2 or 3 | 3349 |
| #5 | reducto.ab,kw,ti. | 17 |
| #6 | "potassium dihydrogen phosphate".ab,kw,ti. | 1095 |
| #7 | "Sodium monohydrogen phosphate".ab,kw,ti. | 9 |
| #8 | 5 or 6 or 7 | 1121 |
| #9 | 4 and 8 | 2 |

Zal. 3. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 23.11.2022 r.

| ID | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Rickets, Hypophosphatemic] explode all trees | 29 |
| #2 | (Hypophosphatemic):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 121 |
| #3 | (Xlh):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 88 |
| #4 | ("X-linked hypophosphatemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 83 |
| #5 | #1 or #2 or #3 or #4 | 129 |
| #6 | (reducto):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #7 | ("potassium dihydrogen phosphate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 19 |
| #8 | ("sodium monohydrogen phosphate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #9 | #6 or #7 or #8 | 19 |
| #10 | #5 and #9 | 1 |

Wykaz tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Reducto specjal | 11 |
| Tabela 2. Podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (oraz innych) w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej. | 14 |
| Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego..... | 19 |
| Tabela 4. Opinia Konsultanta Krajowego | 20 |
| Tabela 5. Zestawienie cen produktu leczniczego Reducto specjal, (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg) tabletki, 100 szt..... | 22 |
| Tabela 6. Wnioskowana cena produktu leczniczego Reducto specjal w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu | 22 |
| Tabela 7. Szacowana liczba nowych przypadków krzywicy hipofosfatemicznej..... | 23 |
| Tabela 8. Szacowany minimalny i maksymalny koszt roczny stosowanie produktu Reducto specjal dla osoby dorosłej | 23 |
| Tabela 9. Szacowany koszt roczny stosowania produktu Reducto specjal u dziecka w zależności od wagi. | 23 |