



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

One-Alfa (alfacalcidol)
we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.20.2022

Data ukończenia: 15.03.2023 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności:

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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 2022 r., poz. 902) 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	autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna
ADRR	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
BMD	gęstość mineralna kości
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTX	biomarker resorpcji kości usieciowany telopeptyd na karboksyterminale kolagenu typu 1
DDD	dobowa dawka leku
DHPR	reduktaza dihydrobiopterynowa
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAERS	FDA Adverse Events Reporting System
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guidelines Development Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JPS	Japan Pediatric Society
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
P1NP	tworzenia kości N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz.1398, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

XHR	recesywna krzywica hipofosfatemiczna
XLH	krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (X-linked Hypophosphatemia)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	10
4.1. Technologia oceniana	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
8. Alternatywne technologie medyczne	20
9. Wskazanie dowodów naukowych	21
9.1. Opis metodyki.....	21
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	21
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	35
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 38	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	38
11. Kluczowe informacje i wnioski	40
12. Źródła.....	43
13. Załączniki.....	44
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	44
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego One-Alfa w analizowanym wskazaniu	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pism zlecających	20.10.2022 r. PLD.45340.2854.2022.1.KB
--	---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg

we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH), sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301 z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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. 2555 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg

Do finansowania we wskazaniach:

- krzywica hipofosfatemiczna (XLH)
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2022 r., znak PLD.45340.2854.2022.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 20.10.2022 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.2555 z późn zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg;

we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja, etiologia i patogenez

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub ponimowlęcym, 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 krzywic hipofosfatemicznych.

Termin krzywice hipofosfatemiczne obejmuje choroby:

- zależne od fosfatoniny FGF23 (sprzężona z chromosomem X, autosomalnie dominująca 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).

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.

Objawy dominujące:

- zniekształcenia kończyn,
- zwłaszcza kończyn dolnych,
- zahamowanie wzrastania,
- 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 (1,25(OH)2D3). 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.

Źródło: Wrzolek 2016

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. Autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczną (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 statystycznych. 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.

Źródło: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1>
<https://portalstatystyczny.pl/alarmujace-trendy-demograficzne-w-polsce-najnowsze-dane-gus-za-2021-rok/>

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem krzywica hipofosfatemiczna (XLH).

Agencja otrzymała 3 odpowiedzi w postaci opinii eksperckiej. Poniżej w tabeli przedstawiono dane dostarczone przez zapytanych ekspertów klinicznych.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii			
Krzywica hipofosfatemiczna (XLH)	<i>Nie dysponuję wiarygodnymi danymi o liczbie chorych – jednakże jest to z całą pewnością choroba rzadka</i>	<i>Nie dysponuję wiarygodnymi danymi o liczbie nowych zachorowań</i>	<i>Hydroksylowane przy węglu C1 pochodne wit. D (w tym alfakalcidol) są podstawą terapii ze względu na zahamowanie fizjologicznej hydroksylacji przy C1 przez nadmiar fosfatonin (FGF-23)</i>
krzywica fosfatyczna pierwotna/dziedziczna genetycznie	<i>Chodzi tutaj o krzywice przebiegające z utratą fosforanów przez nerki. Do grupy tej należy także XLH. Nie dysponuję wiarygodnymi danymi o liczbie chorych – jednak jest to choroba rzadka</i>	<i>Nie dysponuję wiarygodnymi danymi o liczbie nowych zachorowań</i>	<i>Hydroksylowane przy węglu C1 pochodne wit. D (w tym alfakalcidol) są podstawą terapii ze względu na zahamowanie fizjologicznej hydroksylacji przy C1 przez nadmiar fosfatonin (FGF-23)</i>
dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych			
Krzywica hipofosfatemiczna (XLH)	30	5-6	100%
krzywica fosfatyczna pierwotna/dziedziczna genetycznie	<i>Zakładam, że chodzi o HRHH, acz nazwa w okienku obok jest mocno nieprecyzyjna i obejmuje także XLH</i>	<i>Incydentalna</i>	<i>0% - lek w HRHH przeciwwskazany! (ale istnieje też grupa chorób wrodzonych, gdzie dochodzi do zespołu Fanconiego z hipofosfatemią, gdzie również konieczny jest alfakalcidol, które wymykają się żądanej ocenie)</i>
Anna Siwonia Lekarz Pediatra Instytut Matki i Dziecka			
Krzywica hipofosfatemiczna (XLH)	<i>Okolo 50</i>	<i>Wg danych z piśmiennictwa Częstość choroby wynosi 1:20000 urodzeń. Brak rejestru zachorowań w Polsce.</i>	<i>Trudne do ustalenia.</i>
krzywica fosfatyczna pierwotna/dziedziczna genetycznie	<i>Nie dotyczy</i>	-	-

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu (substancja czynna), postać i dawka	<ul style="list-style-type: none"> • One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg • One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg • One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina D i jej analogi, kod ATC: A11CC03 alfacalcidol
Zarejestrowane wskazania do stosowania	One-Alpha (alfacalcidol) jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w: leczeniu hipokalcemii, wtórnej nadczynności przytarczyc oraz osteodystrofii.
Wnioskowane wskazanie	Krzywica hipofosfatemiczna – wskazanie off-label
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od dawki 0,25 µg dziennie przez pierwsze 2 miesiące terapii
Przeciwwskazania	u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na ten lek lub na którykolwiek składnik preparatu, w tym na jakkolwiek składnik nieleczniczy lub składnik pojemn ka. gdy stwierdzono hiperkalcemię, hiperfosfatemię lub przedawkowanie witaminy D.
Mechanizm działania	Alfacalcydol ulega w wątrobie szybkiej konwersji do 1,25-dihydroksywitaminy D ₃ , metabolitu witaminy D ₃ , który pełni rolę regulatora metabolizmu wapnia i fosforanów. Dzięki tej szybkiej konwersji terapeutyczne zalety alfa-D ₃ (alfakalcydolu) są praktycznie takie same jak 1,25- dihydroksywitaminy D ₃ . Główny efekt polega na zwiększeniu stężenia 1,25- dihydroksywitaminy D ₃ we krwi i zwiększeniu w ten sposób wchłaniania wapnia i fosforanów w jelitach, nasileniu mineralizacji kości, obniżeniu stężenia parathormonu w osoczu, a także ograniczeniu resorpcji kości ze złagodzeniem bólu kości i mięśni. Zakłócenia 1α-hydroksylacji w nerkach powodują ograniczenie endogenego wytwarzania 1,25-dihydroksywitaminy D. Przyczynia się to do zaburzeń metabolizmu składników mineralnych, jakie obserwuje się w przebiegu kilku chorób, w tym osteodystrofii nerkowej, niedoczynności przytarczyc oraz krzywicy zależnej od witaminy D. Zaburzenia te, których skorygowanie wymaga zastosowania dużych dawek niezmięnionej witaminy D, reagują na małe dawki produktu leczniczego Alfacalcidol ELC.

Źródło: <https://xediton.com/healthcare-professionals/one-alpha-0-25mcg-caps-10x10-blister/>, ChPL Alfacalcidol ELC

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy One-Alfa nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Warto wspomnieć, że do końca 2021 r. w analizowanym wskazaniu refundacją objęty był jedyny produkt leczniczy zawierający substancję czynną **alfakalcidol – Alfadiol** - w ramach kategorii dostępności w aptece na receptę. Wraz z wejściem w życie Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2021 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., lek ten przestał być refundowany. Zgodnie z Komunikatem MZ z dnia 22.09.2022 r. przyczyną tego było wycofanie przez podmiot odpowiedzialny produkcji ww. leku¹. Zgodnie ze wspomnianym Komunikatem, dostępność alfacalcidolu może być zapewniona pacjentom poprzez sprowadzanie go z innych rynków.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w ramach importu docelowego pacjentom w analizowanym wskazaniu dostarczane są leki zawierające kalcytriol. Jednocześnie w Agencji trwa ocena zasadności importu leku Calcitriol-GRY zawierającego kalcytriol. W grudniu 2022 roku zostało opublikowane opracowanie zasadności importowania leku Reducto specjal zawierającego roztwór dwuwodorofosforanu potasu oraz monowodorofosforanu sodu dwuwodnego stosowanego w omawianym wskazaniu. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa odnoszą się pozytywnie do wydawania zgody na refundację Reducto specjal w ramach importu docelowego.

¹<https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-dostepnosci-produktow-leczniczych-z-substancja-alfacalcidolum-oraz-calcitriolum> (dostęp: 03.03.2023)

5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała 3 odpowiedzi w postaci opinii eksperckiej. Zostały one przedstawione w tabeli poniżej

Tabela 3. Opinie ekspertów

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii	dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych	Anna Siwonia Lekarz Pediatra Instytut Matki i Dziecka
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p><i>Detriol (kalcitriol) – generalnie wszyscy pacjenci powinni przyjmować albo kalcitriol albo alfadiol.</i></p> <p><i>Alpha D3 Alfacalcidol Softgel - generalnie wszyscy pacjenci powinni przyjmować albo kalcitriol albo alfadiol.(Alfadiol, dopóki był dostępny, był objęty refundacją 100%)</i></p>	<p><i>fosforany (roztwór wodny) – aktualnie i w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii będzie je stosować 100% pacjentów – uzupełniają straty fosforanów</i></p> <p><i>calcitriol – 0% pacjentów, lek trudno dostępny</i></p> <p><i>Crysvita - aktualnie i w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii będzie je stosować 15% pacjentów - drogie leczenie, podanie Crysvity powinno eliminować konieczność podaży alfacalcidolu. Tak więc w przypadku wprowadzenia programu lekowego Crysvita refundacja alfacalcidolu straci sens</i></p>	<p><i>Burosumab (Crysvita) – brak danych o liczbie pacjentów aktualnie stosujących lek, jest to technologia najskuteczniejsza – leczeni z wyboru, zbliżone do leczenia przyczynowego</i></p> <p><i>Mieszanka fosforanowa – brak danych o liczbie pacjentów aktualnie stosujących lek</i></p> <p><i>Alfakalcydol - brak danych o liczbie pacjentów aktualnie stosujących lek</i></p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Praktycznie do początku lipca 2022 w Polsce tylko Alfadiol (alfacalcidolum) był dostępny wśród hydroksylowanych przy węglu C1 pochodnych witaminy D. Ponieważ podmiot produkujący lek zaprzestał jego produkcji, w następnych miesiącach 2022 r. zostały zarejestrowane (w różnych trybach) inne preparaty hydroksylowanych przy C1 pochodnych witaminy D, tj. kalcitriol (Detriol oraz Decostriol) oraz alfakalcidolum (Alpha D3 oraz Alfacalcidol Softgel)</i></p>	<p><i>Bardzo trudno jest kupić chorym mieszankę fosforanów (brakuje jednego z dwóch składników). Tanią i mającą ustaloną skuteczność mieszankę jesteśmy w stanie zastąpić burosumabem (Crysvita) – bardzo kosztownym lekiem. Pacjenci zgłaszali problem z dostępnością alfakalcidolu</i></p>	<p><i>- Brak alfadiolu.</i></p> <p><i>- Okresowo występujące braki składników niezbędnych do wykonania mieszanki fosforanowej.</i></p> <p><i>- Preparaty kalcitriolu, zgodnie z ChPL, zarejestrowane są powyżej 18 roku życia</i></p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach	<p><i>Refundacja, gdyż relatywnie tani i refundowany Alfadiol został zastąpiony istotnie droższymi zamiennikami, niepodlegającymi refundacji. Nie wynika to z wydatkowanej kwoty bezwzględnej, ale z konieczności utrzymania przez pacjenta farmakoterapii w sposób przewlekły (to już jest istotna podwyżka wydatków).</i></p>	<p><i>Zmienić prawodawstwo, umożliwiające ciągnięcie nieusprawiedliwione wysokich zysków z leków na choroby rzadkie, z których tylko mały odsetek jest produktem innowacyjnym. Określić referencyjność – choroby rzadkie, trudne, wymagające wielospecjalistycznej opieki (określone kodem ORPHANET) mogłyby być finansowane lepiej, ale wiązałyby się to ze spełnieniem wyższych wymagań NFZ co do ośrodka aspirującego do ich leczenia</i></p>	<p><i>Działania zaplanowane w ramach Planu dla Chorób Rzadkich</i></p> <p><i>Dostęp do leczenia z wyboru, zbliżonego do leczenia przyczynowego (burosumab)</i></p>

<p>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p><i>Mimo że według baz danych leki te są dostępne w Polsce (hydroksylowane przy C1 pochodne witaminy D), to według relacji niektórych chorych – pacjenci napotykają trudności z realizacją recepty. Trzeba jednak przyznać, że w ostatnich tygodniach tego typu skarg jest coraz mniej</i></p>	<p>brak</p>	<p>Preparat One-Alfa dostępny jest jedynie drogą importu docelowego</p>
<p>Możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p>Nie znajduję takich możliwości</p>	<p>Błędna diagnoza przyczyny krzywicy hipofosfatemicznej (X-linked hypophosphatemi rickets vs hypophosphatemic rickets with hypercalcuria). W razie wątpliwości decyzja o refundacji powinna opierać się na badaniach genetycznych.</p> <p>Brak we FHR. Nie mówię o powszechnym nadużywnaiu alfakalcidolum u pacjentów z niedoborem D, osteopenią, etc.</p>	<p>Nie identyfikuje się</p>
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p><i>Krzywice hipofosfatemiczne z powodu istotnej fosfaturii są grupą heterogenną pod względem patogenezy, ale także obrazu klinicznego (różnie nasiloną hipofosfatemia z powodu fosfaturii). Wydaje się, że najczęściej skorzystają na terapii osoby, u których utrata fosforu przez nerki jest najbardziej nasiloną, jednak wnioskowanie to bardziej oparte jest na rozważaniach patomechanizmów choroby niż danych klinicznych zgodnych z EBM (z uwagi na relatywnie rzadkie występowanie tych chorób)</i></p>	<p>Nie</p>	<p>Nie identyfikuje się</p>
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p><i>Zasadniczo nie. Niektóre krzywice hipofosfatemiczne z fosfaturią mogą być skąpoobjawowe lub nieme kliniczne w okresie dorosłym. Jednakże stosowanie leków, które w konsekwencji poprawiłyby parametry homeostazy wapniowo-fosforanowej powinny poprawić stan ogólny chorego</i></p>	<p><i>(...) alfakalcidiol (lub calcitriol) powinien być stosowany (w HLS), w drugiej jest przeciwwskazany (krzywica hipofosfatemiczne z hiperkalcurią HHRH)</i></p> <p>Ekspert wskazuje na inne choroby, przy których dochodzi do nerkowej utraty fosforanów (zespół Fanconiego) – GSDXI, lub wtórne - powikłania po chemioterapii</p>	<p>Nie identyfikuje się</p>
<p>Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych</p>	<p><i>Wnioskowana technologia służy do leczenia choroby przewlekłej. Nieleczona lub niewłaściwie leczona choroba może prowadzić do wielokierunkowych zaburzeń, które mogą przedkładać się na zmniejszenie jakości życia i zwiększenie wydatków na leczenie rozlicznych powikłań (np. złamań bądź deformacji szkieletu.</i></p>	<p><i>jednoznaczna korzyść ze stosowanego leczenia w zdefiniowanych wskazaniach. Mała grupa chorych w skali kraju</i></p>	<p><i>W patomechanizmie krzywicy hipofosfatemicznej sprzężonej z chromosomem X ((XLH) kluczową rolę odgrywa nadmiar krążącego czynnika FGF-23. Powoduje to nadmierną ucieczkę fosforanów przez nerki oraz blokuje hydroksylację 25-OH-D3 do 1,25-OH-D3. Skutkiem tego jest m. in. niedobór aktywnego metabolitu witaminy D3. Zatem One-Alfa zawierający alfakalcidiol jest konieczny w procesie leczniczym, aby zapewnić prawidłową regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Nieregularna podaż/brak podaży powoduje hipokalcemię, hipofosfatemia, co może przyczynić</i></p>

			<i>się do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc, osteodystrofii nerkowej, nasilonych bólów kostnych, patologicznych złamań.</i>
Inne uwagi	<i>brak</i>	<i>brak</i>	<i>Preparat One Alfa, oprócz krzywicy hipofosfatemicznej (XLH), może mieć także zastosowanie w takich jednostkach chorobowych jak:</i> <ul style="list-style-type: none"><i>- pierwotna niedoczynność przytarczyc</i><i>- wtórna nadczynność przytarczyc</i><i>- osteodystrofia nerkowa</i><i>- hipokalcemia noworodkowa</i><i>- przewlekła niewydolność nerek</i><i>- krzywica i osteomalacja</i><i>- osteoporoza</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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.. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 23-24.11.2022 r., wykorzystując słowa kluczowe: XLH, hereditary rickets, treatment guidelines, management.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>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 (Crysvita, 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.</p> <p>Konwencjonalna terapia polega na leczeniu objawów i niepełnosprawności oraz suplementacji doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D (takiej jak alfakalcydol). Fosforany doustne charakteryzują się złożonym schematem dawkowania, nieprzyjemnym smakiem i nieprzyjemnymi skutkami ubocznymi.</p>
<p>BPABG 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Konwencjonalna terapia XLH polega na suplementacji wieloma dziennymi dawkami doustnego fosforanu i aktywnymi analogami witaminy D. Terapia nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23. Przyjmowanie doustnego fosforanu powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Aktywne analogi witaminy D mogą zapobiegać nadczynności przytarczyc, ale zwiększają ryzyko nefrokalcynoz.</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 oznaczenie 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 mniejszych dzieci i niemowląt.</p>
<p>GDG 2022 (ang. guidelines development group)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia konwencjonalnego u dzieci z XLH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie dzieci kombinacją doustnego fosforu (sole fosforanowe) i aktywnej witaminy D (kalcetriol 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 kalcetriolu 20-30 ng/kg masy ciała dziennie lub alfakalcydolu 30-50 ng/kg masy ciała dziennie (stopień C, umiarkowane zalecenie) • Sugeruje się, aby pacjenci z niedoborem witaminy D otrzymywali naturalne suplementy witaminy D (cholekalcyferol) (stopień C, słabe zalecenie)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 alfa-kalcydolu (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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>jak choroba zwyrodnieniowa stawów 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) <table border="1" data-bbox="633 635 1928 1281"> <thead> <tr> <th data-bbox="633 635 1151 671">Aggregate evidence quality</th> <th data-bbox="1151 635 1538 671">Benefit or harm predominates</th> <th data-bbox="1538 635 1928 671">Benefit and harm balanced</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="633 671 1151 820"> Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations </td> <td data-bbox="1151 671 1538 820">Strong recommendation</td> <td data-bbox="1538 671 1928 820">Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="633 820 1151 943"> Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies </td> <td data-bbox="1151 820 1538 943">Moderate recommendation</td> <td data-bbox="1538 820 1928 943"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="633 943 1151 1066"> Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations </td> <td data-bbox="1151 943 1538 1066"></td> <td data-bbox="1538 943 1928 1066"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="633 1066 1151 1161"> Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles </td> <td data-bbox="1151 1066 1538 1161">Weak recommendation (based on low-quality evidence)</td> <td data-bbox="1538 1066 1928 1161">No recommendation may be made</td> </tr> <tr> <td data-bbox="633 1161 1151 1281"> Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates </td> <td data-bbox="1151 1161 1538 1281">Moderate recommendation</td> <td data-bbox="1538 1161 1928 1281">Strong recommendation</td> </tr> </tbody> </table>	Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced	Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)	Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation		Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations			Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made	Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation	Strong recommendation
Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced																	
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)																	
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation																		
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations																			
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made																	
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation	Strong recommendation																	

Nie odnaleziono polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia krzywicy hipofosfatemicznej.

Odnalezione wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D (w tym alfakalcydolu) 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

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego One-Alfa, kapsułki, 100 szt. 0,25 mcg, 0,5 mcg, 1 mcg, we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Alfacalcidol, One-Alfa.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego produktu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Rekomendacja	Treść rekomendacji
Zorginstituut 2022	Alfacalcidol, calcitriol i dihydroachysterol powinny być refundowane wyłącznie dla ubezpieczonego, który ma wskazania medyczne dla leku, dla którego lek jest zarejestrowany zgodnie z ustawą o lekach. Leki te są zarejestrowane dla schorzeń innych niż zapobieganie lub leczenie niedoboru witaminy D. Na przykład, jeśli ktoś ma za dużo lub za mało wapnia we krwi i angielską chorobę. Aby zapobiec przepisaniu ich na niedobór witaminy D, Zorginstituut zaleca ograniczenie refundacji do zarejestrowanych zaburzeń.

8. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych (rozdz. 6), opinii eksperckich (rozdz. 5), dotychczasowych ocen Agencji (rozdz. 4.2), informacjami uzyskanymi od Ministerstwa Zdrowia oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

Odnalezione wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D za konwencjonalną terapię XLH. Dodatkowo rekomenduje się leczenie burosumabem, które w opinii wytycznych jest skuteczniejsze i mniej uciążliwe dla pacjenta w porównaniu do terapii konwencjonalnej. Również eksperci kliniczni zapytani przez Agencję przedstawili jako alternatywną technologię medyczną możliwość stosowania burosumabu.

W ramach raportu wykonanego przez Agencję, dotyczącego leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) wskazano, iż „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, hiperkalcemii i w efekcie nefrokalcynozy”.

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”.

Zgodnie z informacją przesłaną przez MZ w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzane są również produkty lecznicze Reducto Spezial oraz Phosphoneuros, stosowane w skojarzeniu z alfakalcidolem (zamiennie z calcitriolem) w celu utrzymania prawidłowej gospodarki fosforanowo-wapniowej. W związku z powyższym produkty Reducto Spezial i Phosphoneuros nie stanowią alternatywnej terapii dla ocenianego leku.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, w analizowanym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające alfakalcydol.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że alfakalcydol stosowany jest jako element kompleksowej terapii konwencjonalnej u pacjentów ze stwierdzoną krzywicą hipofosfatemiczną. W ramach wyliczenia wydatków związanych z ocenianym produktem leczniczym w rozdziale 10.2 przedstawiono dodatkowo porównanie kosztów ponoszonych przez płatnika w przypadku importu leku Calcitriol-GRY+Rocaltrol.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego One-Alfa przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 02.01.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z rozpoznaniem krzywicy hipofosfatemicznej XLH	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	substancja czynna alfakalcidol	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparatory	nie ograniczono	nie ograniczono.
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej • badania przekrojowe • opisy przypadków (min. 5 pacjentów) 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w języku polskim lub angielskim • dane z rejestrów pacjentów • publikacje pochodzące z ostatnich 10 lat (jako datę odjęcia przyjęto 2011 rok) 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 5 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych: Beck-Nielsen 2012, Hansen 2018, McKenna 2018, Rafaelsen 2016 oraz Shanbhogue 2017. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Beck-Nielsen 2012 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p>- badanie retrospektywne (analiza kart historii choroby, kontakt z lekarzami); - rejestr pacjentów z południowej Danii Cel badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oszacowanie częstości występowania krzywicy pokarmowej oraz częstość występowania krzywicy dziedzicznej w południowej Danii. Opisanie objawów, charakterystyki klinicznej i biochemicznej w momencie rozpoznania krzywicy pokarmowej u dzieci mieszkających w południowej Danii • Zidentyfikowanie aktualnych czynników ryzyka krzywicy żywieniowej. Określenie geno- i fenotypu w dużej grupie pacjentów z HR (krzywica dziedziczna). Ocenienie możliwych efektów leczenia zachowawczego u pacjentów z HR. Ocenienie możliwych różnic między płciami w ciężkości choroby u pacjentów z genetycznie potwierdzonym HR sprzężonym z chromosomem X <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alfakalcidol • fosforany <p>Powyższe interwencje stosowane były w skojarzeniu ze sobą Dawkowanie zależne od pacjenta - nie zostało szczegółowo opisane Okres zbieranych danych: 1977-2006 (dzieci) Dodatkowo rekrutowano dorosłych pacjentów między rokiem 2006 a 2007</p>	<p>Pacjenci ze stwierdzoną krzywicą dziedziczną, dzieci badane retrospektywnie, dorośli prospektywnie, rekrutowani w latach 2006-2007 Pacjenci zostali identyfikowani za pomocą rejestrów, kontaktu z lekarzami zajmującymi się leczeniem krzywicy oraz skринing blisko spokrewnionych osób chorych. Biochemiczne kryteria dziedzicznej krzywicy były co najmniej jednym z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie fosforanów w surowicy poniżej normy, niskie TPO4/GFR lub podwyższone FGF23 w surowicy. <p>Ponadto do wykluczenia osteomalacji wywołanej przez nowotwór (TIO) wymagany był wywiad dotyczący krzywicy dziecięcej lub samoistnych ropni zębów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost podczas siedzenia • pęknięcia i złamania kości • <i>Skeletal severity score</i> - obecność chirurgicznych korekcyjnych deformacji nóg, nasilenie deformacji nóg i zmniejszenie wzrostu
<p>Hansen 2018/ Shanhogue 2017 <u>Źródło finansowania:</u> <i>badanie nie było finansowane</i></p>	<p>- badanie przekrojowe (Hansen 2018); - badanie prospektywne 6-letnie (Shanhogue 2017) Cel badania:</p>	<p>Dorośli pacjenci ze stwierdzoną krzywicą dziedziczną (XLH). Choroba potwierdzona genetycznie lub biochemicznie. Mutacje w PHEX potwierdzono u 15 z 27. Dziewięciu kolejnych należało do rodzin z potwierdzonymi mutacjami. Badanie asocjacyjne całego genomu wykonane</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Różnice w stężeniach markerów; • resorpcji kości usieciowany telopeptyd na karboksyterminale kolagenu typu 1 (CTX),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>ocena metabolizmu kostnego oraz potencjalnych skutków terapii konwencjonalnej, przy użyciu biochemicznych markerów obrotu kostnego u pacjentów z XLH:</p> <p>a) w porównaniu ze zdrowymi osobami stanowiącymi kontrolę (Hansen 2018).</p> <p>b) w porównaniu pacjenci leczeni terapią konwencjonalną vs. Nieleczeni (Shanbhogue 2017)</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie konwencjonalne złożone z podawania alfakalcydolu i fosforanów ▪ Brak leczenia u chorych na XLH ▪ grupa kontrolna stanowiąca zdrowych pacjentów bez stwierdzonej XLH <p>Czas obserwacji: 6 lat 2007-2013</p>	<p>u tych pacjentów pozwoliło na przypuszczenie o istnieniu locus PHEX na chromosomie X.</p> <p>Wiek pacjentów: mediana 47 lat (zakres 24-79 lat)</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 leczonych terapią konwencjonalną; • 16 nieleczonych w trakcie obserwacji • 81 pacjentów zdrowych stanowiących kontrolę, dopasowani 3 do 1 do każdego chorego, uwzględniając płeć oraz wiek (dodatkowo pod względem okresu post- i premenopauzalnego) 	<ul style="list-style-type: none"> • tworzenia kości N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 (P1NP) oraz • inhibitor osteoblastycznego tworzenia kości, sklerostyna
<p>McKenna 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p>Seria przypadków pacjentów z ośrodka w Dublinie, Irlandii</p> <p>Cel badania: Ocena użyteczności stosowania markerów kostnych jako surogatów punktów końcowych w skuteczności leczenia dziedzicznej hipofosfatemii</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alfakalcidol ▪ roztwory fosforanów <p>Okres obserwacji: od 2011 roku</p>	<p>Pacjenci ze stwierdzoną dziedziczną krzywica hipofosfatemiczną.</p> <p>Seria opisująca leczenie 27 przypadków, 23 pacjentów ze stwierdzoną XLH, 2 ADHR, 2 z nieznaną mutacją.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Różnice w stężeniach markerów; • resorpcji kości usieciowany telopeptyd na karboksyterminale kolagenu typu 1 (CTX), • tworzenia kości N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 (P1NP) oraz • parametry biochemiczne
<p>Rafaelsen 2016 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p>retrospektywne narodowe badanie kohortowe (Norwegia)</p> <p>Cel badania: Zbadać rozpowszechnienie, genotypy, spektrum fenotypowe, odpowiedź na leczenie i powikłania leczenia w norweskiej populacji dzieci z dziedziczną krzywica hipofosfatemiczną.</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alfakalcidol ▪ roztwory fosforanów <p>Czas obserwacji: do 12.2014</p>	<p>Kryteriami włączenia dla dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej były stężenie fosforanów w surowicy poniżej zakresu referencyjnego zależnego od wieku w powtarzanych próbkach w połączeniu z maksymalnym współczynnikiem wchłaniania zwrotnego fosforanów w kanalikach na wskaźnik przesączania kłębuszkowego (TmP/GFR) niezwiązanym z pierwotną HPT, HPT wtórną do niewydolności nerek lub złego wchłaniania, zespołem Fanconiego lub inną tubulopatią, krzywica zależna od witaminy D, niedobór witaminy D lub hipofosfatemia wtórna do ostrych zaburzeń metabolicznych. Wywiad</p>	<p>Ocena zachorowalności i chorobowości, a także skuteczności leczenia konwencjonalnego.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>rodzinny lub diagnoza genetyczna były pomocne, ale nie były wymagane do włączenia.</p> <p>Chorzy poniżej 18 roku życia ze stwierdzoną chorobą zgodną z ICD-10 E83.3.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>W sumie do badania włączono 28 pacjentów, 21 z potwierdzonym XLH.</p> <p>Leczonych terapią konwencjonalną było 26 z 28 pacjentów.</p>	

9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 5 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych: Beck-Nielsen 2012, Hansen 2018, McKenna 2018, Rafaelsen 2016 oraz Shanbhogue 2017.

Beck-Nielsen 2012

Wyniki

W badaniu, oprócz przedstawionych poniżej wyników dotyczących skuteczności leczenia konwencjonalnego (Alfakalcidolum + fosforany), zaprezentowano dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i chorobowości na krzywicę w południowej Danii oraz opis przebiegu krzywicy żywieniowej. Wyniki te przedstawione zostały w tekście publikacji.

Do badania włączono 59 pacjentów, u wszystkich których stwierdzono obecność mutacji genu FGF23 (gen, mutacja którego odpowiadać może za objawy dziedzicznej krzywicy hipofosfatycznej (HR), leżący na chromosomie 12). U dwunastu pacjentów stwierdzono krzywicę pochodzącą ze spontanicznej mutacji, tzn. nie dziedzicznej od rodziców. Dwunastu probantów (przedstawicielei rodzin ze stwierdzoną genetycznie mutacją dziedziczną), reprezentowało diagnozę HR u 47 pacjentów. Mutację PHEX stwierdzono u 9 (75%) probantów. Dodatkowo u jednej rodziny nie odnaleziono mutacji, autorzy badania podejrzewają, iż mutacja jest związana z dziedziczeniem powiązaniem z chromosomem X, jednak w wykonywanych badaniach genetycznych nie została wykryta.

Dorośli pacjenci PHEX-dodatni leczeni alfakalcydolem i fosforanami w okresie dziecięcym byli istotnie statystycznie młodsi w porównaniu z grupą pacjentów nigdy nieleczonych w dzieciństwie. Nie stwierdzono różnic w wynikach dotyczących wzrostu lub innych pomiarach antropometrycznych. Wśród leczonych pacjentów, 6 (67%) miało wykonaną jedną lub więcej osteotomii w porównaniu do 7 (54%) nigdy nieleczonych pacjentów, u których deformacje kończyn dolnych były bardziej nasilone ($p = 0,09$). Wynik powagi zmian w układzie kostnym nie różnił się między grupami. Pacjenci leczeni mieli istotnie niższy wskaźnik z-score BMD w odcinku lędźwiowym w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi ($p = 0,02$). Z wyjątkiem trzech pacjentów, wszyscy nieleczeni w dzieciństwie mieli jedną lub więcej entezjopatii L2-L4. Dla porównania, w młodszej grupie pacjentów leczonych przez całe dzieciństwo nie obserwowano entezjopatii. Nie było różnicy w z-score BMD stawu biodrowego. Ocena ciężkości leczenia endodontycznego była istotnie niższa u pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi ($p = 0,001$). U pacjentów z dodatnim wynikiem PHEX leczonych w dzieciństwie, u 4 (44%) punkt ciężkości leczenia endodontycznego był większy niż dwa odchylenia standardowe w stosunku do normalnego wieku odniesienia. Wśród pacjentów, którzy nigdy nie byli leczeni w dzieciństwie, 10 (83%) miało ocenę ciężkości leczenia endodontycznego większą niż dwa odchylenia standardowe od normy.

Pacjenci PHEX-dodatni leczeni obecnie fosforanem i alfakalcydolem mieli istotnie wyższe wartości zjonizowanego wapnia i FGF23 w surowicy (odpowiednio $p = 0,01$ i $0,008$) oraz istotnie niższe wartości TPO4/GFR i fosforanu w surowicy ($p = 0,001$ i $0,008$) w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi. U pacjentów PHEX-dodatnich, którzy nigdy nie byli leczeni farmakologicznie, nie obserwowano nadczynności przytarczyc (HPT), występowała ona u 24% aktualnie leczonych pacjentów. U trzech pacjentów HPT towarzyszyła hiperkalcemia.

Dyskusja i wnioski

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia w okresie dziecięcym objawiającym się w pomiarach antropometrycznych ani ocenie ciężkości szkieletu w porównaniu z brakiem leczenia. Inne badania przekrojowe porównujące ostateczny wzrost między leczonymi i nieleczonymi pacjentami z HR również nie wykazały żadnego efektu leczenia. W badaniach prospektywnych i retrospektywnych wykazano poprawę wskaźników z wzrostu w okresie wzrostu w dzieciństwie po leczeniu alfakalcydolem i fosforanami. Niektóre badania donoszą o lepszej odpowiedzi na leczenie u dziewcząt w porównaniu z chłopcami, a w dwóch badaniach nie stwierdzono poprawy wskaźników z wzrostu po leczeniu. Zgłoszono tylko jedno prospektywne badanie leczenia dorosłych z objawami. Leczenie usunie bóle związane z kośćmi lub stawami w 87% i poprawiło, ale nie normalizowało grubości ani objętości osteoidu.

Pacjenci w omawianym badaniu, w grupie leczonej byli istotnie statystycznie młodsi w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi. Często wykonywano u nich osteotomie, ale u nigdy nieleczonych pacjentów częściej stwierdzano większe deformacje nóg, co wskazuje, że korekcja chirurgiczna może być wskazana, ale nie wykonywana. Z-score BMD odcinka lędźwiowego był istotnie niższy w grupie pacjentów leczonych przez całe dzieciństwo. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, nieleczeni nigdy, byli w wieku powyżej 40 lat, a 73% miało entezjopatie lędźwiowe, najprawdopodobniej przyczyniające się do podwyższonego BMD u starszych nieleczonych pacjentów z HR. Ciężkość leczenia endodontycznego była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych, w porównaniu z tymi, którzy nie byli leczeni w dzieciństwie. W badaniu stomatologicznym obejmującym 48 dzieci i dorosłych z HR zaobserwowano znaczną redukcję ropni zębów w grupie pacjentów leczonych alfakalcydołem w dzieciństwie w porównaniu z grupą nigdy nieleczonych pacjentów z HR. Ten wniosek może być zniekształcony przez fakt, że pacjenci z grupy nigdy nieleczonej byli w wieku 28+ lat w porównaniu z młodszą grupą pacjentów leczonych alfakalcydołem, w wieku od 3 do 25 lat. Dane przedstawione przez autorów badania są obciążone ograniczeniem, jakie stanowi różnica wieku między grupami. Dane pochodzące z tego badania, jak również dane innych autorów, mogą przede wszystkim odzwierciedlać rosnący wiek, co sugeruje zwiększone ścieranie jako silny czynnik ryzyka rozwoju ropni zębów.

Hansen 2018 (Shanhogue 2017)

Hansen 2018 to badanie przekrojowe, porównujące parametry biochemiczne (markery) między populacjami pacjentów chorych ze stwierdzonym XLH leczonych terapią konwencjonalną złożoną z alfakalcydolu i fosforanów (n=11) oraz nieleczonych w ogóle (n=16).

Tabela 7. Charakterystyka populacji włączonej do badania.

	Wszyscy XLH	Leczeni	Nieleczeni	Kontrola
Liczebność	27	11	16	81
Wiek (w latach)	47 [24-79]	33 [27-79]	49 [24-72]	48 [24-80]
Płeć (M/K)	19/8	7/4	12/4	57/24
Status menopauzalny (przed-, pomenopauzalny)	11/8	4/3	7/5	37/20
mutacja PHERX	15	9	6	-
połączenie z chromosomem X	9	0	9	-
Mutacja nieokreślona	3	2	1	-

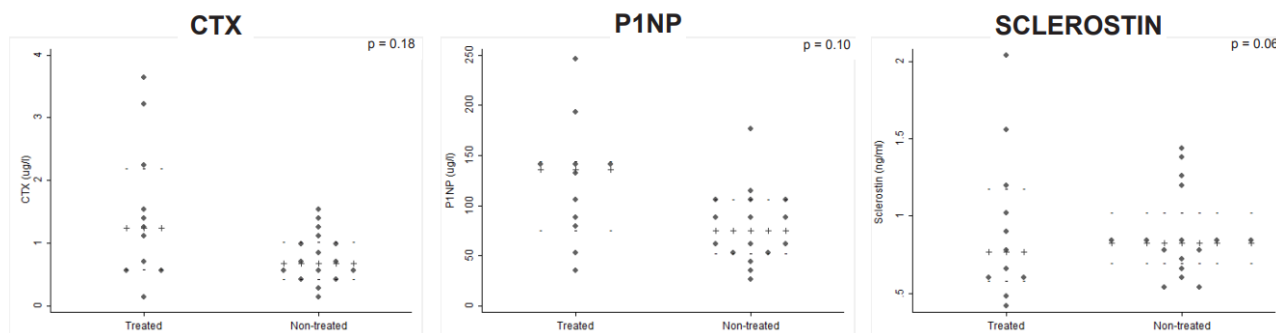
Choroba potwierdzona genetycznie lub biochemicznie. Mutacje w PHEX spowodowane chorobą potwierdzono u 15 z 27. Dziewięciu kolejnych należało do rodzin z potwierdzonymi mutacjami, co sugeruje, że omawiani chorzy posiadają mutację PHEX na chromosomie X.

Stężenie markera resorpcji kości - usieciowany telopeptyd na karboksyterminale kolagenu typu 1 (CTX), było wyższe u pacjentów ze stwierdzonym XLH w porównaniu do osób w grupie kontrolnej ($p<0,001$). Stężenie owego markera pozostało na wyższym poziomie porównując podgrupę leczoną z kontrolą ($p<0,01$) oraz w podgrupie nieleczonej porównywanej z kontrolą ($p<0,01$). Analogiczne wyniki uzyskano dla stężeń markera tworzenia kości - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 (P1NP). Dla porównania wszystkich pacjentów XLH vs. kontrola stężenie P1NP było wyższe w grupie chorych ($p<0,001$). W podgrupie leczonej w porównaniu z kontrolą $p<0,001$, natomiast w grupie nieleczonej w porównaniu z kontrolą $p<0,01$. Poziomy stężenia sklerostyny również były wyższe ogólnie w grupie chorych ($p<0,001$), w podgrupach: leczonych oraz nieleczonych w porównaniu z kontrolami prawdopodobieństwo przewagi wyniosło $p<0,01$. Analiza regresji (uwzględniająca wiek i płeć) nie wykazała różnic pomiędzy podgrupami leczonych i nieleczonych pacjentów chorych na XLH: dla CTX $p=0,18$, P1NP $p=0,10$, sklerostyna $p=0,06$.

Tabela 8. Wartości stężenia markerów kostnych

	Wszyscy XLH	Leczeni	Nieleczeni	Kontrola	p
Liczebność	27	11	16	81	
CTX (mcg/l)	0,81 [0,50-1,34]	1,24 [0,58-2,19]	0,68 [0,43-1,02]	0,48 [0,26-0,71]	<0,001
P1NP (mcg/l)	90 [57-136]	136 [75-144]	75 [53-106]	49 [39-65]	<0,001

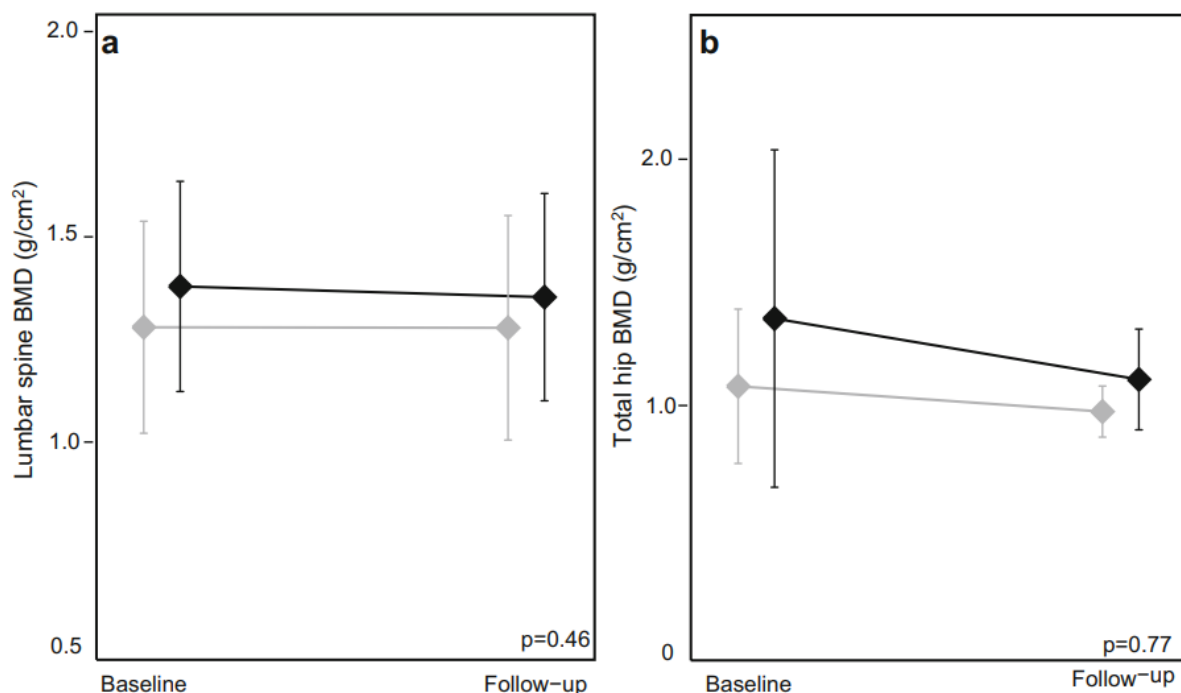
Sklerostyna	0,81 [0,60-1,18]	0,7 [0,58-1,18]	0,83 [0,70-1,03]	0,54 [0,45-0,69]	<0,001
-------------	------------------	-----------------	------------------	------------------	--------



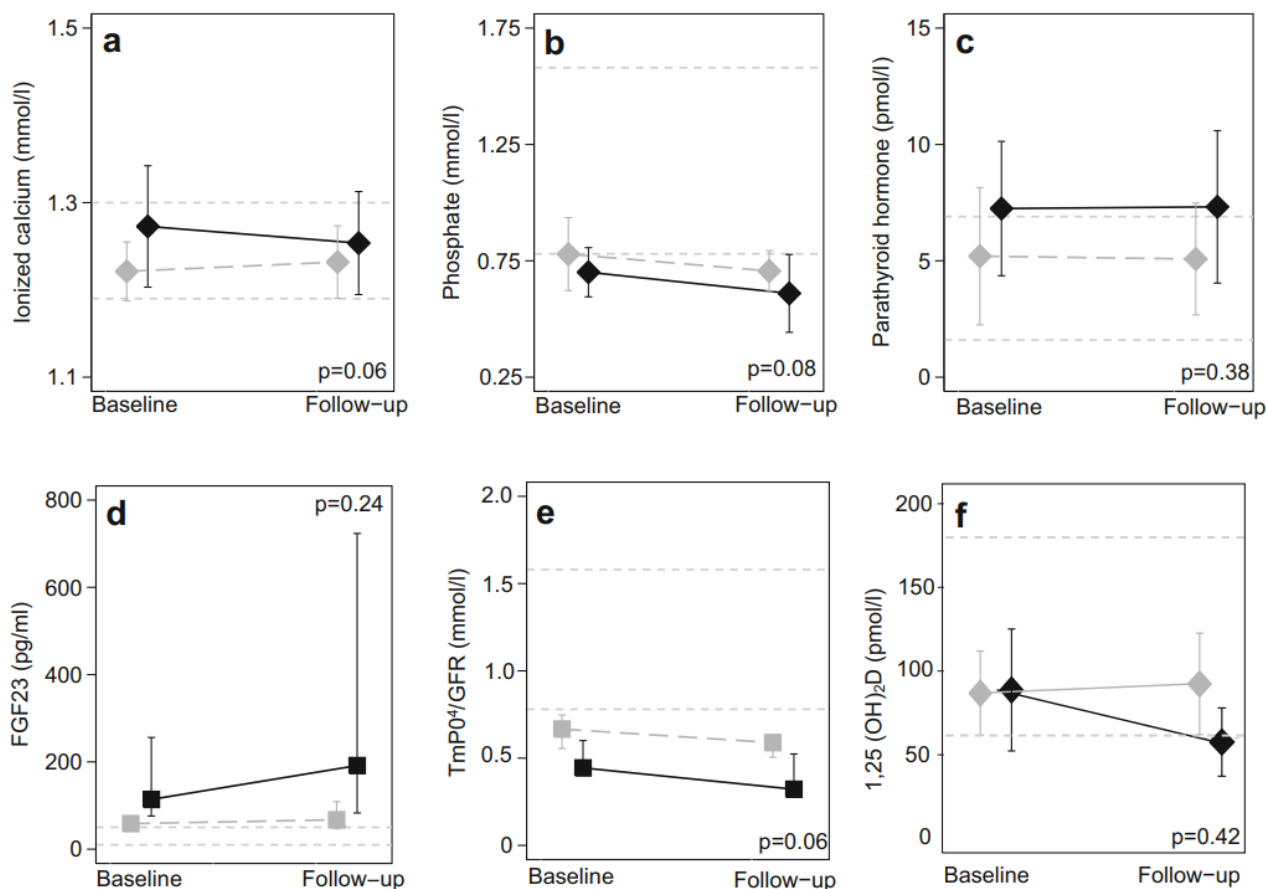
Rysunek 1. Wykresy przedstawiające analizę regresji porównując skuteczność stosowania w XLH terapii konwencjonalnej z brakiem leczenia.

W części prospektywnej badania (Shanbhogue 2017) opisano porównanie skuteczności leczenia konwencjonalnego z brakiem leczenia w grupie 27 pacjentów (11 leczonych vs. 16 nieleczonych) pod względem stężeń markerów kostnych oraz gęstości mineralnej kości. Opis populacji (wartości baseline, mediana wieku, płeć) są identyczne dla obydwu części badania.

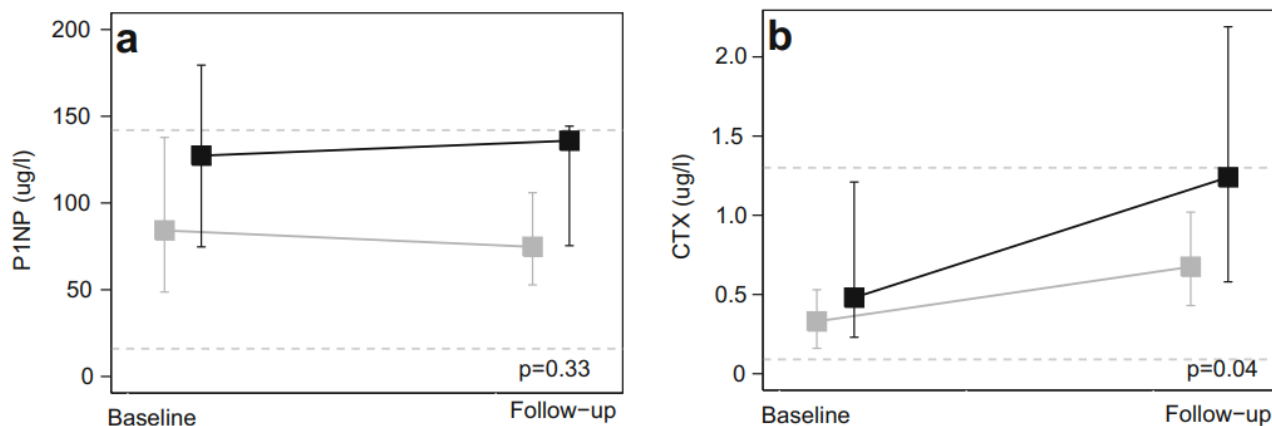
Nie stwierdzono istotnej różnicy w obszarowej gęstości mineralnej kości (aBMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodra między grupami nieleczonymi i leczonymi. Średnia zmiana aBMD w okresie badania nie różniła się między nieleczonymi i leczonymi pacjentami z XLH w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (odpowiednio -0,1% vs. - odpowiednio 3,4%; $p = 0,769$). Mimo faktu iż stężenie zjonizowanego wapnia było wyższe aPO4 niższe w grupie leczonej w porównaniu z grupą nieleczoną (odpowiednio $p = 0,015$ i $p = 0,026$), średnia zmiana w czasie dla obu tych parametrów wykazywała tendencję spadkową w grupie leczonej ($p = 0,057$ i $p = 0,080$, odpowiednio). PTH i 1,25(OH)2D nie różniły się istotnie między grupami i nie zmieniały się istotnie w okresie badania. Nie było istotnej różnicy między pacjentami, u których wystąpiły podwyższone wartości PTH (6,9 pmol/l) pomiędzy grupami nieleczonymi i leczonymi na początku badania (odpowiednio 19% vs. 55%; $p = 0,097$) ani w okresie obserwacji (25% vs. odpowiednio 36%, $p = 0,675$). Choć FGF23 było wyższe, a TmPO4/GFR niższe w grupie leczonej w porównaniu z grupą nieleczoną (odpowiednio $p = 0,016$ i $p = 0,002$), zmiana S-FGF23 w okresie badania nie różniła się istotnie ($p = 0,235$) i TmPO4/GFR wykazywały jedynie tendencję spadkową w grupie leczonej w czasie ($p = 0,063$). CTX był wyższy w grupie leczonej w porównaniu z grupą nieleczoną ($p = 0,022$) i nadal wzrastał w grupie leczonej w okresie badania ($p = 0,044$), P1NP nie różnił się znacząco między grupami i nie zmieniał się znacznie w czasie.



Rysunek 2. Gęstość mineralna kości w baseline oraz na koniec obserwacji dla kręgosłupa odcinka lędźwiowego (a) oraz bioder (b). Leczeni pacjenci oznaczeni są linią czarną, nieleczeni linią szarą. [Shanbhogue 2017]



Rysunek 3. Wyniki pomiarów zdolności metabolicznych wapnia i fosforanów oraz 1,25 (OH)₂D w baseline oraz na koniec obserwacji. Zjonizowany wapń (a), fosforany (b), PTH (c), FGF23 (d), TmPO₄/GFR (e), 1,25(OH)₂D (f). Leczeni pacjenci przedstawieni są za pomocą czarnej linii, nieleczeni za pomocą szarej. [Shanbhogue 2017]



Rysunek 4. Wyniki pomiarów markerów kostnych w baseline i na koniec obserwacji. P1NP (a), CTX (b). Leczeni pacjenci przedstawieni zostali za pomocą linii czarnej, nieleczeni za pomocą linii szarej [Shanbhogue 2017]

Wnioski

Wyniki tego prospektywnego badania oceniającego zmiany w aBMD po konwencjonalnym leczeniu dorosłych pacjentów z XLH sugerują, że chociaż leczenie w wieku dorosłym wiązało się ze wzrostem resorpcji kości, nie powodowało utraty masy kostnej, jak wykazano ze stabilnego aBMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i biodra. Autorzy badania sugerują iż kontynuacja konwencjonalnego leczenia dorosłych z XLH jest bezpieczna w przypadku aBMD.

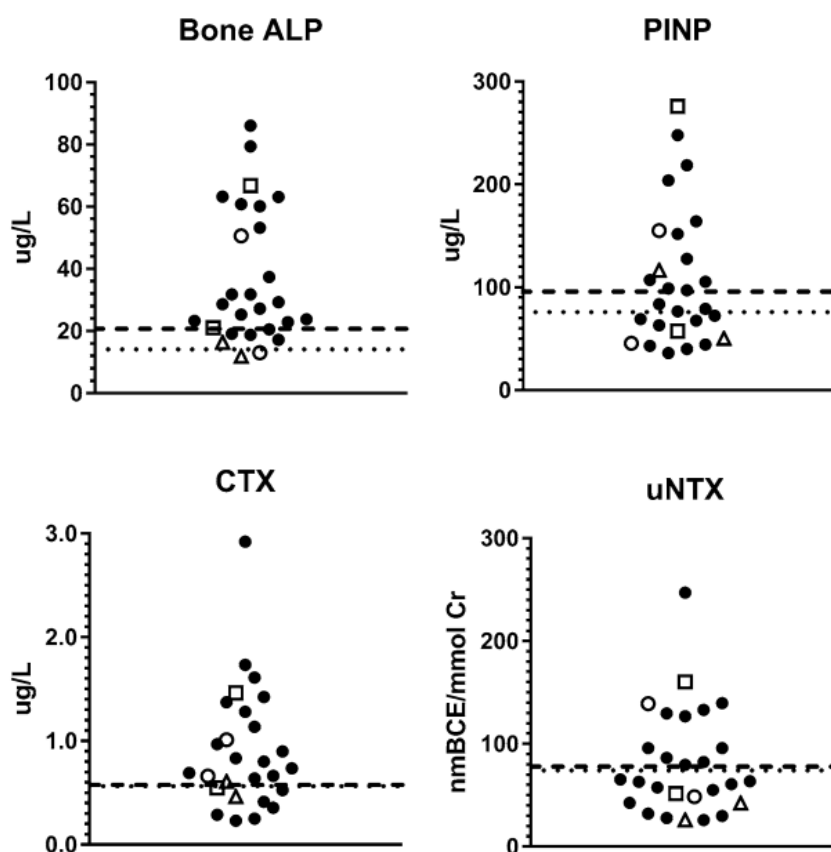
McKenna 2018

Wyniki

Seria przypadków, do której włączono wyniki dla 27 pacjentów, z których 23 chorych miało potwierdzoną mutację związaną z chromosomem X. Dwoch pacjentów z XLH miało całkowitą niedoczynność przytarczyc po całkowitym usunięciu przytarczyc z powodu ciężkiej trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc z ciężkim zapaleniem kości torbielowatej włóknistej i zaburzeniami czynności nerek, z których u jednego rozwinęła się pooperacyjna ciężka choroba głodowa kości i została wcześniej opisana. 18 z 23 pacjentów ze stwierdzonym XLH było dziećmi.

Do badania włączono 19 kobiet oraz 8 mężczyzn, w wieku od 19 do 62 lat. Wzrost mieścił się poniżej drugiego centyla u 52% pacjentów, poniżej 25-ego centyla u 85% oraz poniżej 50-ego u wszystkich pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli objawy od minimalnej sztywności do codziennego bólu kości; jeden pacjent z przewlekłym bólem w obu pachwinach miał radiologiczne dowody na oporne na leczenie obustronne strefy luźniejsze na przyśrodkowej powierzchni obu górnych kości udowych. Spośród pacjentów, dla których były dostępne wyniki badań biochemicznych (n=25), pięciu było leczonych samym alfakalcydolem, a 13 otrzymywało zarówno alfakalcydol (dawki w zakresie od 0,25 do 3 µg na dobę), jak i suplementację fosforanową (w zakresie od 1,5 do 2,0 g na dobę).

Badania genetyczne wykonano u 23 pacjentów, czterech pozostałych zdefiniowano jako nosicieli mutacji na chromosomie X. Analiza pacjentów wykazała czternaście różnych patogennych mutacji w genie PHEX zgodnych z rozpoznaniem hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH), w tym 3 nowe mutacje, niezarejestrowane w czasie analizy. Dwoch pacjentów miało mutacje w genie FGF23, jedną nową w czasie analizy i jedną wcześniej zgłoszoną, potwierdzającą autosomalną dominującą krzywicę hipofosfatemiczną (ADHR). Wyniki biochemiczne dotyczące biomarkerów kostnych u wszystkich pacjentów przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 5. Markery kostne w pojedynczych przypadkach: XLH - pełne kółka; XLH z niedoczynnością przytarczyc po PTx - otwarte trójkąty; ADHR - otwarte koła; i nieznane mutacje - otwarte kwadraty. Zakresy odniesienia dla poszczególnych płci dla BTM dla mężczyzn (linia przerywana) i kobiet (linia przerywana) [McKenna 2018]

W publikacji nie przedstawiono wyników dla pacjentów w rozróżnieniu na sposób ich leczenia. Biorąc pod uwagę, że 23 z 25 pacjentów, dla których dostępne były wyniki biochemiczne, przyjmowało alfakalcydol, można założyć że wyniki przedstawione w publikacji oraz poniżej dotyczą skuteczności leczenia alfakalcydołem w XLH.

Maksymalna szybkość wchłaniania zwrotnego fosforanów w kanalikach nerkowych (TmP/GFR) była niska we wszystkich przypadkach, ale była bardzo zróżnicowana. Częstość nieprawidłowości biochemicznych była następująca: koniec karboksylowy FGF23 był podwyższony u 16 z 24 (67%), wapń zjonizowany był prawidłowy u wszystkich; parathormon (PTH) był podwyższony u 10 z 25 (40%); 25OHD było poniżej 30 nmol/l w 2 z 25 przypadków (8%); 1,25(OH)₂D w żadnym przypadku nie było niskie, ale podwyższone u pacjenta 23 bez znanej mutacji genetycznej; a stosunek wapnia do kreatyniny w moczu był podwyższony w jednym przypadku z ADHR. Jeśli chodzi o markery kostne (BTM), Izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej (ALP kości) był podwyższony u 24 z 25 pacjentów (96%); PINP był podwyższony u 13 z 25 (52%); osteokalcyna była podwyższona u 7 z 25 przypadków (28%); CTX było podwyższone u 18 z 25 przypadków (72%); Poziom uNTX był podwyższony u 12 z 25 przypadków (48%). Jedna kobieta była po okresie menopauzalnym, co przyczyniło się do jej wyższych BTM. Istnieją dowody na mniejszą ciężkość choroby w 2 przypadkach ADHR, co odzwierciedlają wyższe TmP / GFR, niższy koniec karboksylowy FGF23 i niższe BTM. Osoby leczone zarówno suplementami fosforanowymi, jak i alfakalcydołem (n=13) w porównaniu z pozostałymi (n=12) miały niższe TmP/GFR (p=0,030) i wyższe stężenia CTX (p=0,040). Wartości dotyczące końca karboksylowego FGF23, ALP kości i PINP wymagały transformacji logarytmicznej, aby przejść test normalności. Istniały bardzo silne bezpośrednie korelacje między pięcioma pomiarami BTM z wartościami r w zakresie od 0,636 do 0,918. TmP/GFR korelowało odwrotnie z log końcem karboksylowym FGF23 (r= -0,564, p=0,004), z PTH (r=- 0,448, p=0,025), z wapniem zjonizowanym (r=- 0,503, p=0,010), z osteokalcyną (r=-0,409, p=0,013) oraz z logarytmem ALP kości (r=-0,564, p=0,004). Log końca karboksylowego FGF23 nie korelował z żadnym z BTM. PTH korelował bezpośrednio z wapniem zjonizowanym (r=0,463, p=0,020), ale nie z żadnym z BTM. Nie było korelacji między 25OHD a innymi zmiennymi; 1,25(OH)₂D korelowało tylko ze stosunkiem wapnia do kreatyniny w moczu po wykluczeniu przypadku 23

z wysokim stężeniem 1,25(OH)₂D ($r=0,506$, $r=0,019$). Badając determinanty TmP/GFR i BTM, wzięto pod uwagę kilka zmiennych zakłócających. Wiek korelował dodatnio z log końca karboksylowego FGF23 ($r=0,405$, $p=0,049$) i ujemnie ze wszystkimi BTM (w zakresie od $-0,407$ do $-0,488$). Czynność nerek, mierzona za pomocą eGFR, korelowała dodatnio tylko z uNTX ($r=0,427$, $p=0,033$). U mężczyzn w porównaniu z kobietami ALP, PINP, osteokalcyną i CTX w kościach były istotnie wyższe. Uznano, że płeć ma raczej efekt hamujący niż zakłócający w XLH, ponieważ mężczyźni mają mutację hemizygoty, a kobiety mutację heterozygoty, kolejnych analiz nie korygowano ze względu na płeć. Ze względu na istotną korelację między TmP/GFR a jego trzema głównymi wyznacznikami (log końca karboksylowego FGF23, PTH i zjonizowany wapń), obliczono hierarchiczną regresję wielokrotną: wiek (model 1); dodanie logarytmu końca karboksylowego FGF23 (model 2); dodanie PTH (model 3); dodanie zjonizowanego wapnia (model 4); i dodanie terminu interakcji (model 5). Termin interakcji dla PTH i log końca karboksylowego FGF23 był iloczynem ich wyśrodkowanych wartości, celem uniknięcia współliniowości. Ogólne podsumowanie modelu było znaczące (skorygowane $R^2=0,499$, $p<0,001$). Jedynym istotnym predyktorem był log końca karboksylowego FGF23 ($\beta=-0,668$, $t=-3,58$, $p=0,002$); zatem model odpowiadał za 49,9% wariacji TmP/GFR. Jeśli chodzi o przewidywanie BTM po dostosowaniu do wieku, tylko TmP / GFR było istotnie związane z ALP kości (zmiana $R^2 = 0,165$, $\beta = - 0,411$ $p = 0,030$) i osteokalcyną (zmiana $R^2 = 0,180$, $\beta = - 0,429$, $p = 0,019$); w związku z tym nie przeprowadzono hierarchicznej analizy regresji wielokrotnej.

Tabela 9. Wyniki badań biochemicznych [McKenna 2018]

Case ID	Diagnosis	PO4 mmol/L (0.8–1.5)	TmP/GFR mmol/L (0.84–1.48)	C-terminal FGF23 RU/mL (<100)	Intact FGF23 pg/mL (10–50)	Ca ionised mmol/L (1.19–1.35)	PTH pmol/L (1.6–6.9)	25OHD nmol/L (30–125)	1,25(OH) ₂ D pmol/L (43–168)	Urine Ca:Creat 0.07–0.41	eGFR mL/min
1	XLH	0.61	0.38	150	–	1.35	9.4	41.5	84.7	0.31	127
2	XLH	0.46	0.23	289	–	1.26	6.4	80.3	86.0	0.18	148
3	XLH	0.5	0.4	482	–	1.22	8.3	53.1	94.4	0.04	109
4	XLH	0.64	0.58	–	–	1.25	9.3	26.3	–	0.15	98
5	XLH	0.57	0.39	246	–	1.26	6.3	49.6	45.0	0.13	106
6	XLH	0.69	0.56	153	–	1.27	5.1	29.3	60.0	0.13	116
7	XLH	0.79	0.81	87	–	1.23	4.1	48.3	54.3	0.09	102
8	XLH	0.5	0.44	120	–	1.30	9.9	64.4	–	0.08	107
9	XLH	0.79	0.62	120	–	1.25	6.6	43.4	52.7	0.19	107
10	XLH	0.5	0.34	543	–	1.29	9.1	49.5	–	0.20	63
11	XLH	0.54	0.47	96	–	1.30	9.2	45.9	106.0	0.05	127
12	XLH	0.6	0.56	88	–	1.26	2.8	130.3	84.6	0.05	134
13	XLH	0.75	0.48	155	–	1.27	5.6	100.7	106.6	0.02	123
14	XLH	0.5	0.38	90	–	1.25	6.0	32.5	144.3	0.25	131
15	XLH	0.47	0.33	142	–	1.30	6.3	32.3	115.4	0.10	111
16	XLH	0.6	0.48	370	–	1.27	4.7	65.2	123.4	0.25	107
17	XLH	0.49	0.41	109	–	1.24	4.7	62.7	136.6	< 0.06	131
18	XLH	0.36	0.35	127	–	1.31	5.3	68.2	153.3	0.33	124
19	XLH	0.59	0.57	203	–	1.22	7.5	17.3	88.1	0.09	116
20	XLH	0.61	0.2	208	–	1.30	10.2	53.1	80.0	0.03	127
21	XLH	0.4	0.36	78	–	1.28	7.6	117.7	108.0	0.19	109
22	Unknown	0.6	0.58	106	–	1.25	8.9	54.0	108.8	0.15	119
23	Unknown	0.6	0.54	95	–	1.31	9.5	47.0	235.0	0.05	152
24	ADHR	0.77	0.63	88	–	1.25	3.3	17.5	156.2	0.57	123
25	ADHR	0.86	0.78	23	–	1.23	2.5	61.6	129.5	0.38	92
26	XLH PTX	1.48	1.1	10015	19033	1.17	< 0.6	92.4	68.0	0.49	39
27	XLH PTX	1.16	0.92	4310	7440	1.24	< 0.6	79.2	136.6	0.35	28

Dyskusja i wnioski

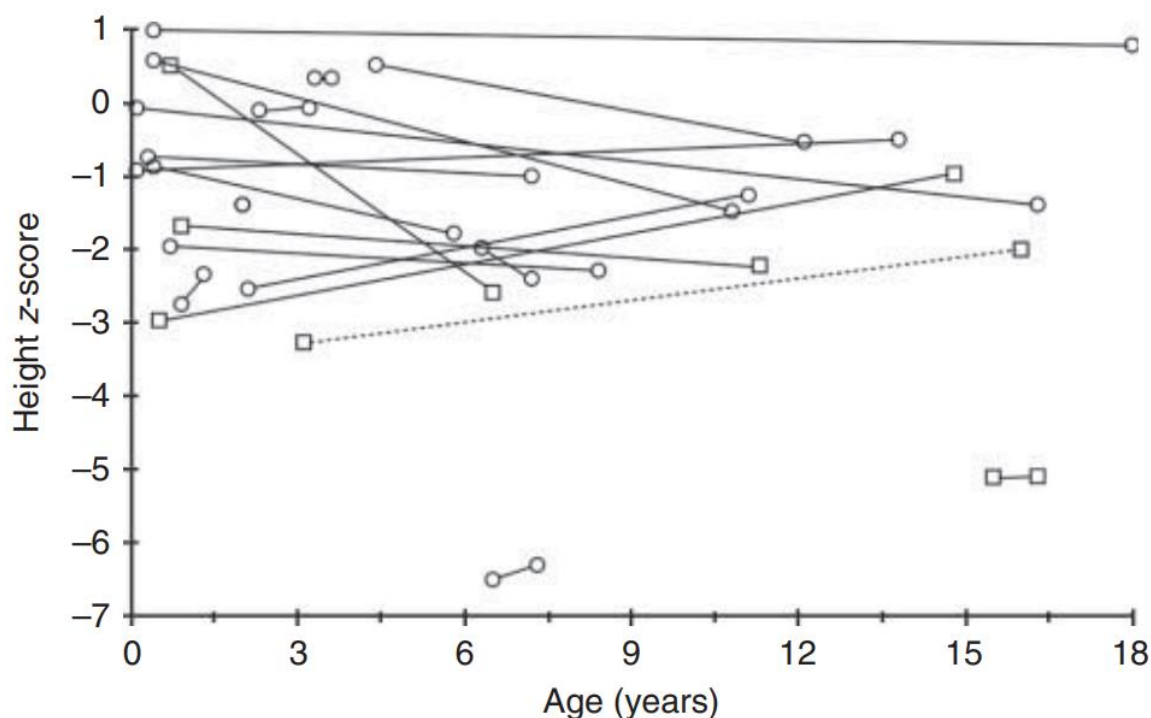
W kohorcie dorosłych Irlandczyków z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną autorzy badania stwierdzili, że BTM były wysokie. Większość pacjentów miała podwyższoną ALP kości, która znajduje się na zewnętrznej powierzchni osteoblastów i jest kluczowa dla mineralizacji kości. Połowa kohorty miała podwyższony PINP, który jest markerem tworzenia kolagenu, podczas gdy jedna czwarta miała podwyższoną osteokalcynę, co odzwierciedla aktywność dojrzałych osteoblastów. Prawie trzy czwarte miało podwyższone CTX, a prawie połowa miała podwyższone uNTX. Oba odzwierciedlają degradację kolagenu, wyniki sugerują wzrost resorpcji kości. Kilku naszych pacjentów miało łagodną wtórną nadczynność przytarczyc. Nasze wyniki BTM są zgodne z osteomalacją hipofosfatemiczną i sugerują łagodną nadczynność kości przytarczyc. Koniec karboksylowy FGF23 był głównym wyznacznikiem TmP/GFR, ale zarówno PTH, jak i zjonizowany wapń były również istotnie skorelowane. W analizie modelowania łączącej wszystkie trzy znane determinanty zaobserwowano znaczący związek tylko dla końca karboksylowego FGF23. Jeśli chodzi o powiązania z BTM, tylko TmP / GFR przewidywało ALP i osteokalcynę kości; PTH nie był powiązany z żadnym BTM.

Głównym ograniczeniem była wielkość próby, szczególnie w odniesieniu do analiz wielu zmiennych, w których badano determinanty TmP/GFR i BTM. Osoby z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną reprezentowane były przez 19 kobiet i 8 mężczyzn, z 5 osobami z XLH rekrutowanymi z tej samej rodziny, mogło to mieć wpływ na dystrybucję BTM w próbie. Podsumowując, zaobserwowano, że BTM są niezmiennie nieprawidłowe w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, częściowo odzwierciedlając defekt mineralizacji będący konsekwencją obniżonego TmP/GFR, ale także jako skutek wtórnej nadczynności przytarczyc. Monitorowanie BTM będzie prawdopodobnie jeszcze bardziej istotne, biorąc pod uwagę pojawienie się burosumabu. Przyczyna złagodzenia wyniszczenia fosforanów w nerkach po PTx w XLH i w konsekwencji bliskiej normalizacji BTM, choć mile widziana, jest niewyjaśniona i wymaga dalszych badań.

Rafaelsen 2016

Wyniki

Do 31 grudnia 2009 zidentyfikowano 23 dzieci leczonych na krzywicę hipofosfatemiczną w Norwegii. Dwóch kolejnych pacjentów zdiagnozowano po 2010 roku. Ostatnich 4 analizowanych pacjentów włączono do badania do 2014 roku. 18 z badanych stanowiło kobiety, 10 mężczyzn, pochodzący z 19 różnych rodzin. XLH potwierdzono u 21 dzieci, pochodzących z 13 rodzin. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła 2,1 roku (zakres od 0,1 do 15,5 lat). Wśród 21 dzieci XLH 16 stanowiło dziewczynki. Ich mediana wieku wynosiła 0,9 roku (zakres 0,1–15,5) w momencie diagnozy i 10,8 roku (zakres 1,3–18,0) podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji. Wzrost był zaniżony, poniżej przedstawiono rysunek przedstawiający z-score dla 19 z 21 pacjentów z XLH w odniesieniu do wieku w chwili rozpoznania i podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji. Szczegółowy opis sposobu leczenia był dostępny dla 19 z 21 pacjentów z XLH. mediana wieku, w którym pacjent rozpoczął leczenie doustnymi roztworami fosforanów oraz alfakalcydołem wynosiła 1,0 rok (zakres 0,2-15,6 lat), 10 z 19 pacjentów rozpoczęło leczenie przed 1. rokiem życia. Biorąc pod uwagę, że 19 z 21 pacjentów, dla których dostępne były wyniki, przyjmowało alfakalcydol, można założyć że wyniki przedstawione w publikacji oraz poniżej dotyczą skuteczności leczenia alfakalcydołem w XLH.



Rysunek 6. Wzrost krzywicy hipofosfatemicznej sprzężonej z chromosomem X. Wiek w momencie rozpoznania i ostatniej zarejestrowanej konsultacji oraz odpowiadające im wskaźniki z wzrostu dla 19 z 21 pacjentów z XLH

U mężczyzn częściej stwierdzano niższy wzrost z-score niż u kobiet, zarówno w momencie diagnozy, jak i podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji. Przeanalizowano dane pacjentów z XLH w zależności od rozpoczęcia leczenia przed lub po 1. roku życia. Nie było znaczącej poprawy wskaźnika z-score wzrostu w żadnej z leczonych grup. Jeden pacjent był leczony hormonem wzrostu (GH) w wieku od 11 lat i 10 miesięcy. Jego wzrost z-score poprawił się z -2,9 podczas ostatniej konsultacji przed rozpoczęciem GH do ostatecznego wzrostu -1,9 S.D. w wieku 17 lat. Kliniczne lub radiologiczne badania udowodniające zajęcia szkieletu stwierdzono u 13 z 20 dzieci (4 z 5 chłopców i 9 z 15 dziewczynek) w chwili rozpoznania. Siedmiu pacjentów bez objawów szkieletowych w chwili rozpoznania było przypadkami rodzinnymi, zdiagnozowanymi przed ukończeniem 8. miesiąca życia (mediana 4 miesiące) i składało się z sześciu kobiet i jednego mężczyzny. W latach po postawieniu diagnozy u wszystkich z nich stwierdzono epizody krzywicy w badaniu klinicznym lub radiologicznym, a mężczyzna i dwie kobiety miały utrzymujące się odchylenia osi szkieletu podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji. Ogółem podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji dziewięć kobiet i czterech mężczyzn miało utrzymujące się odchylenie osi, a u jednej kobiety i dwóch mężczyzn wykonano osteotomię korygującą. Częstość zajęcia zębów była większa u pacjentów płci męskiej niż żeńskiej z XLH oraz u dzieci, które rozpoczęły leczenie po 1. roku życia.

Mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 2,1 roku. Dwudziestu sześciu z 28 pacjentów było leczonych doustnymi suplementami fosforanu i witaminy D (alfakalcydol). Dwóch pacjentów zostało zdiagnozowanych w momencie włączenia i nie rozpoczęło żadnego leczenia w tym momencie. Dane dotyczące pacjentów ze stwierdzoną XLH były dostępne dla 19 z 21 pacjentów. W tej grupie mediana wieku rozpoczęcia leczenia doustnymi fosforanami i alfa-kalcydołem wynosiła 1,0 rok (zakres 0,2–15,6), a dziesięcioro z 19 dzieci rozpoczęło leczenie przed ukończeniem 1 roku życia. Informacje dotyczące rozwoju wapnicy nerek były dostępne u 20 z 21 pacjentów z XLH, a wapnicę nerek rozpoznano u 9 z 20 (45%), w medianie wieku 4 lata i 6 miesięcy (zakres od 1 roku do 5 lat i 5 miesięcy), po medianie czasu leczenia równej 1 rok 5 miesięcy (zakres 8 miesięcy – 4 lata 5 miesięcy). Mediana czasu leczenia pacjentów bez zarejestrowanej wapnicy nerek wyniosła 7 lat i 2 miesiące (zakres 0–14 lat i 7 miesięcy). Wszystkich dziewięciu pacjentów z XLH, u których rozwinęła się wapnica nerek, wystąpiła ona w ciągu 5 lat leczenia. Spośród 11 pacjentów bez nefrokalcynozy tylko czterech było leczonych przez 5 lat lub dłużej i włączono ich do dalszych porównań. Częstość występowania wapnicy nerek w tej podgrupie wynosiła 9 z 13 (69%). W latach poprzedzających rozpoznanie wapnicy nerek

obserwowano tendencję w kierunku wyższej przyjmowanej średniej dziennej dawki fosforanu (podawanej jako mg/kg dziennie fosforu elementarnego) w porównaniu z dzienną dawką fosforanu podczas pierwszych 5 lat leczenia u pacjentów bez wapnicy nerek (mediana 61,0 mg/kg dziennie (zakres 12,1–79,0) i mediana 44,8 mg/kg dziennie (zakres 13,8–64,7) odpowiednio. Zaobserwowano tendencję do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia u dzieci, u których rozwinęła się wapnica nerek w porównaniu z dziećmi, u których nie wystąpiła (mediana 0,5 roku vs 1 rok; zakres 0,2–4,4 vs 0,6–3,6), a siedmiu z dziewięciorga dzieci z wapnicą nerek i dwoje z czworga dzieci bez wapnicy nerek rozpoczęło leczenie przed ukończeniem 1. roku życia. Nie stwierdzono różnic w dawkach początkowych fosforanu i alfakalcydolu, średniej dziennej dawce alfakalcydolu, stężeniu PTH w surowicy w momencie rozpoznania, maksymalnym zarejestrowanym PTH w surowicy lub maksymalnym zarejestrowanym stosunku wapnia do kreatyniny w moczu (U-Ca/kreatynina). Grupy nie różniły się pod względem występowania objawów szkieletowych w momencie rozpoznania, zajęcia zębów w momencie rozpoznania lub wskaźnika z-score wysokości delta. Informacje dotyczące stanu przytarczyc były dostępne u 18 pacjentów, z których 16 miało podwyższone poziomy całkowitego nienaruszonego PTH w momencie rozpoznania. U wszystkich pacjentów wystąpiła przejściowa HPT podczas leczenia w obliczu kalcemii. Istniał dodatni związek między maksymalnym zmierzonym stężeniem PTH w surowicy a dzienną dawką fosforanu (podaną jako mg/kg na dzień fosforu elementarnego). Trzeciorzędową HPT rozpoznano u jednej pacjentki z XLH w wieku 13 lat. Była leczona fosforanami i alfakalcydołem od 5. miesiąca życia, a w ciągu 12,5 roku leczenia średnia dawka fosforanów wynosiła 83,0 mg/kg na dobę (zakres 47,0–127,0 mg/kg na dobę), a dawka alfakalcydolu 18,5 ng/kg dziennie (zakres 11,4–44,0 ng/kg dziennie). Rozpoczęto leczenie kalcymimetykami, uniknięto konieczności paratyreoidektomii.

Dyskusja i wnioski

Objawy dentystryczne wydawały się być mniej powszechne u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 1. rokiem życia, co sugeruje znaczenie prawidłowej mineralizacji zębiny przed wyrzynaniem się zębów. Z drugiej strony rozpoczęcie leczenia przed ukończeniem 1. roku życia nie doprowadziło do poprawy wskaźnika z-score wzrostu podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji. Autorzy badania twierdzą, że leczenie fosforanem i witaminą D poprawiło homeostazę mineralną i krzywicę, ale nie w pełni skorygowało odchylenie osi szkieletu i w mniejszym stopniu skorygowało niedobór wzrostu w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Obserwacje z tego badania potwierdzają opublikowane wytyczne dotyczące leczenia i monitorowania dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej u dzieci. Autorzy zalecają rozpoczęcie skojarzonego leczenia doustnymi fosforanami i aktywowaną witaminą D (kalcytriolem lub alfakalcydołem) po postawieniu diagnozy. Większość dzieci dobrze reaguje na kalcytriol w dawce 20-30 ng/kg dziennie (podzielone na dwie dawki) lub alfakalcydol 30-50 ng/kg dziennie (pojedyncza dawka) i dawkę pierwiastkowego fosforu 20-40 mg/kg na dobę. dziennie (podzielone na cztery dawki) ze zmniejszonymi objawami krzywicy i deformacjami szkieletu. Początkowe dawki fosforanów powinny być utrzymywane na niskim poziomie, aby zmniejszyć objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i uniknąć powikłań. Co najmniej co 3 miesiące należy przeprowadzać kontrole kliniczne i biochemiczne, uzupełniać je o RTG szkieletu co 2 lata i ultrasonografię nerek co 2–5 lat. Aby uniknąć HPT, celem nie powinna być normalizacja stężenia fosforanów w surowicy, ale najmniejsza skuteczna dawka, która pobudza wzrost i leczy krzywicę. Aby zminimalizować ryzyko wapnicy nerek, należy unikać hiperkalciurii, definiowanej jako stosunek U-Ca/kreatynina równej 0,87 mmol/mmol.

9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

URPL

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

ChPL Alfadiol

Poniżej przedstawiono przeciwwskazania oraz specjalne ostrzeżenia przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alfadiol, zawierającego tę samą substancję czynną alfakalcydol, która znajduje się w ocenianym leku.

Metabolizm wapnia i fosforanów

Podczas leczenia alfakalcydołem może dojść do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia lub fosforanów w surowicy krwi. W uzasadnionych przypadkach celowe jest monitorowanie tych stężeń, szczególnie we wczesnych fazach leczenia. Może być także potrzebna suplementacja wapnia. Jeśli wyniki badania wskazują na hiperkalcemię, należy odstawić alfakalcydol do chwili powrotu stężenia wapnia do wartości prawidłowych (około 1 tydzień). U pacjentów z osteodystrofią nerkową w celu utrzymania stężenia fosforanów w surowicy krwi na akceptowalnym poziomie może być stosowany lek wiążący fosforany.

Schorzenia współistniejące

Pacjenci z niewydolnością nerek, trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc lub regularnie poddawani hemodializie (możliwe zmniejszenie stężenia fosforanów) są szczególnie podatni na wystąpienie hiperkalcemii. Z tego powodu pacjentów należy poinformować o objawach klinicznych związanych z hiperkalcemią. Wczesne objawy hiperkalcemii to: wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie, bóle głowy, nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia, bóle mięśni, bóle kości i metaliczny posmak w ustach.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia alfakalcydołem, w zależności od stanu chorego i czynników ryzyka może być celowe okresowe (co 1-3 miesiące) oznaczanie azotu pozabiałkowego w osoczu, kreatyniny, fosfatazy zasadowej, stężenia fosforanów w surowicy krwi, dobowego wydalania wapnia z moczem oraz stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w drugiej porannej porcji moczu (współczynnik wapniowokreatyninowy).

Monitorowanie stężenia wapnia w surowicy jest szczególnie ważne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych przypadkach szczególnie łatwo dochodzi do hiperkalcemii i hiperfosfatemii. Kontrolę stężenia wapnia należy wykonywać początkowo 1-2 razy w tygodniu, zaś po ustaleniu dawki leku 1 raz w miesiącu. Hiperkalcemię można szybko korygować przez odstawienie leczenia do chwili powrotu stężenia wapnia w osoczu do wartości prawidłowych (około 1 tygodnia). Stosowanie alfakalcydolu można wtedy wznowić w zmniejszonej dawce (połowa poprzedniej dawki). Stosowanie alfakalcydolu w leczeniu osteodystrofii nerkowej wymaga systematycznej kontroli stężenia parathormonu (PTH) ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia adynamicznej choroby kości.

Dieta

U osób pozostających na diecie o niskiej zawartości wapnia reakcja na alfakalcydol może być obniżona.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku podeszłym może wystąpić konieczność stosowania mniejszych dawek alfakalcydolu.

Inne działania

U pacjentów z dużym stężeniem wapnia w osoczu w przebiegu osteodystrofii nerkowej może wystąpić autonomiczna nadczynność przytarczyc. Pacjenci ci mogą nie reagować na podanie alfakalcydolu, co wymaga zastosowania innych metod leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi, np. naparstnicy, ponieważ hiperkalcemia może prowadzić do zaburzeń rytmu serca u tych pacjentów. Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu (E 321) produkt może powodować reakcje alergiczne, nadwrażliwość u pacjentów z astmą, miejscową reakcją skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych, także żołądka.

Alfadiol zawiera czerwień koszenilową (E 124) i etylu parahydroksybenzoesan (E 214), które mogą powodować reakcje alergiczne (etylu parahydroksybenzoesan może powodować także reakcje typu późnego). Należy zachować ostrożność u pacjentów z kamicą nerkową. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu leczniczego, gdyż zawiera olej arachidowy (z orzeszków ziemnych). Oczyszczony olej arachidowy może zawierać białko orzeszków ziemnych. W Farmakopei Europejskiej nie podano testu wykrywającego białko resztkowe. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej kapsułce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

Ulotka One-Alfa

W wyniku niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono ulotkę leku One-Alpha na stronie internetowej <https://xediton.com/healthcare-professionals/one-alpha-0-25mcg-caps-10x10-blistet/https://www.fogliettoillustrativo.net/>. Treść przeciwwskazań umieszczono poniżej.

One-alpha jest przeciwwskazany: u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na ten lek lub na którykolwiek składnik preparatu, w tym na jakikolwiek składnik nieleczniczy lub składnik pojemnika.; gdy istnieją biochemiczne dowody hiperkalcemii, hiperfosfatemii lub przedawkowania witaminy D.

Margines terapeutyczny One-alpha jest wąski, dlatego optymalna dzienna dawka musi być starannie dobrana dla każdego indywidualnego pacjenta. Preparatu One-alpha nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami lub pochodnymi witaminy D. One-alpha jest silną pochodną cholekalcyferolu o głębokim pozytywnym wpływie na jelitowe wchłanianie wapnia z pożywienia, co może prowadzić do hiperkalcemii. Występowanie hiperkalcemii zależy od takich czynników jak stopień mineralizacji kości, stan czynności nerek oraz dawka One-alpha. Nadmierne dawki leku wywołują hiperkalcemię i hiperkalcurię.

Wpływ One-alpha na absorpcję fosforu nieorganicznego jest słabszy niż wpływ na wapń, chociaż należy pamiętać, że lek może zwiększać stężenie fosforu w osoczu, co może zwiększać zapotrzebowanie na środki wiążące fosforany. Niezbędne jest regularne monitorowanie stężenia wapnia w osoczu. Pacjenci z chorobą kości nerek i stosunkowo wysokim początkowym stężeniem wapnia w osoczu oraz „autonomiczną” nadczynnością przytarczyc są narażeni na wczesną hiperkalcemię, podobnie jak mniejszość dializowanych pacjentów z niskim poziomem fosfatazy alkalicznej w osoczu.

Działania niepożądane One-alpha są podobne do tych, które występują przy nadmiernym spożyciu witaminy D. Hiperkalcemia i prawdopodobnie zaostrenie hiperfosfatemii są częstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu One-alpha u pacjentów z osteodystrofią nerek. Podwyższony poziom wapnia i fosforu zwiększa ryzyko zwapnienia w przerzutach i może przyspieszyć pogorszenie czynności nerek u niektórych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

FDA

Analicyści Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 07.03.2023 r. nie odnaleźli danych na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie alfakalcydol.

WHO

Analicyści Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 07.03.2023 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie alfakalcydol. Podczas wyszukiwania użyto haseł: One-Alfa, Alfakalcydol.

Tabela 10. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie oksytryptan w bazie VigiAccess (na dzień 07.03.2023 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby nerek i układu moczowego	264 (8%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	566 (17%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	285 (9%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	410 (12%)
Zaburzenia układu nerwowego	300 (9%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	464 (14%)

Baza ADRR

Analicyści Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie ADRReports w dniu 07.03.2023 r. nie odnaleźli danych na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie alfakalcydol.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 20.10.2022 r., znak: PLD.45340.2854.2022.1.KB), w 2022 roku (w miesiącach sierpień-wrzesień) wydano 25 opakowań One-Alfa 1 µg (7 decyzji dla 7 różnych numerów PESEL), 10 opakowań One-Alfa 0,5 µg (5 decyzji dla 5 różnych numerów PESEL) oraz 2 opakowania One-Alfa 0,25 µg (pojedyncza decyzja dla pojedynczego numeru PESEL).

Sumaryczny koszt importu leku wyniósł:

- One Alfa Alfalcidol kapsułki 0,25 µg – 320 zł (160 zł za opakowanie);
- One Alfa Alfalcidol kapsułki 0,5 µg – 2 640 zł (264 zł za opakowanie);
- One Alfa Alfalcidol kapsułki 1 µg – 10 100 zł (404 zł za opakowanie).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (ostatnie obwieszczenie zgodnie z którym lek Alfadiol zawierający substancję czynną alfakalcydol był refundowany) koszt 100 DDD leku zawierającego substancję czynną alfakalcydol wynosił:

- Alfadiol, kaps. miękkie 0,25 µg – 4,80 zł;
- Afladiol, kaps. miękkie 1 µg – 19,19 zł.

Analitycy sprawdzili również dostępność danych kosztowych omawianego leku w bazie EURIPID – w niniejszej bazie widnieje informacja na temat rzeczywistej ceny leku One-Alfa lub substancji czynnej alfalcidol.

Dodatkowo w przedmiotowym zleceniu wskazano, iż obecnie w analizowanym wskazaniu sprawdzany są również leki Reducto Specjal, Phosphoneuros oraz Calcitriol-GRY+Rocaltrol. Zlecenie na import produktu leczniczego Calcitriol-GRY+Rocaltrol został wycofany ze względu na rozpoczęty proces oceny leku Detriol zawierający substancję czynną kalcytriol.

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

W ramach raportu wykonanego przez Agencję, dotyczącego leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) nie przedstawiono liczebności pacjentów, u których w momencie składania wniosku do Agencji refundowany był lek Reducto specjal, zatem nie jest możliwa weryfikacja poprawności zamieszczonych w obliczeniach danych epidemiologicznych. W obliczeniach przyjęto, że rocznie pojedynczy pacjent ma zapotrzebowanie na 3,65 opakowania, jako że pojedyncze opakowanie zawiera 100 DDD. Ze względu na brak danych dotyczących średniego dawkowania leku przyjęto stosunek zapotrzebowania na poszczególne prezentacje leku zgodne z przedstawionymi w zleceniu MZ. Liczebność refundowanych opakowań leku One-Alfa pochodzi z odcinka czasu wynoszącego 2 miesiące – przemnożono ją przez współczynnik 3,65 celem ustalenia średniego rocznego kosztu importu omawianego produktu leczniczego.

W ramach obliczeń przyjęto zakres populacji wynoszący od 13 (liczba indywidualnych numerów PESEL przedstawionych w zleceniu MZ), przez 18 (populacja obliczona na podstawie liczby urodzeń i oszacowanej zapadalności na krzywicę XLH wynoszącej 1:20 000 urodzeń w raporcie WS.4211.3.2022.ZZCh) do 30 (opinia ekspercka). Powyższe szacowane liczebności przemnożono przez współczynnik 3,65.

Tabela 11. Koszt refundacji produktu leczniczego One-Alfa w populacji pacjentów z XLH [zł]

One-Alfa 100 kapsulek	Opakowanie 0,25 µg	Opakowanie 0,5 µg	Opakowanie 1 µg	Uśredniony koszt za opakowanie
Koszt opakowania	160,00	264,00	404,00	384,12
Dzienny koszt terapii	1,60	2,64	4,04	3,84
Roczny koszt terapii	584,00	963,60	1 474,60	1 401,60

One-Alfa 100 kapsulek	Opakowanie 0,25 µg	Opakowanie 0,5 µg	Opakowanie 1 µg	Uśredniony koszt za opakowanie
Rok terapii 13 pacjentów	7 592,00	12 526,80	19 169,80	18 220,80
Rok terapii 18 pacjentów	10 512,00	17 344,80	26 542,80	25 228,80
Rok terapii 30 pacjentów	17 520,00	28 908,00	44 238,00	42 048,00

Zgodnie z uzyskanymi danymi z bazy EURIPID koszt za opakowanie One-Alfa zawierające po 30 kapsulek 0,25 µg, 0,5 µg i 1 µg alfakalcydolu w Grecji kosztują odpowiednio [redacted]. Uwzględniając przeliczenie na 100 DDD (przedstawione w zleceniu MZ) cena za 100 DDD wynosić będzie [redacted].

Analogicznie do powyższych obliczeń wykonano również zestawienie dla danych kosztowych dla ewentualnego sprowadzenia opakowań One-Alfa z Grecji.

Tabela 12. Koszt refundacji produktu leczniczego One-Alfa w populacji pacjentów z XLH [zł] (dane z bazy EURIPID)

One-Alfa przeliczenie na 100 DDD	Opakowanie 0,25 µg	Opakowanie 0,5 µg	Opakowanie 1 µg	Uśredniony koszt za opakowanie
Koszt opakowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dzienny koszt terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Roczny koszt terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok terapii 13 pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok terapii 18 pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok terapii 30 pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z danymi z bazy EURIPID sprowadzenie produktu leczniczego One-Alfa z Grecji, przy uwzględnieniu przeliczenia na 100 DDD, [redacted].

Poniżej dodatkowo zestawiono uśredniony koszt za opakowanie One-Alfa zgodnie ze zleceniem MZ, zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy EURIPID oraz uśrednionym kosztem za opakowanie leku Calcitriol-GRY oraz Rocaltrol.

Tabela 13. Koszt refundacji produktów leczniczych One-Alfa i Calcitriol-GRY w populacji pacjentów z XLH [zł] (dane ze zleceń MZ oraz z bazy EURIPID)

Lek 100 DDD	Uśredniony koszt za opakowanie One-Alfa – zlecenie MZ	Uśredniony koszt za opakowanie One-Alfa – baza EURIPID	Uśredniony koszt za opakowanie Calcitriol-GRY oraz Rocaltrol zlecenie MZ
Koszt opakowania	384,12	[redacted]	263,41
Dzienny koszt terapii	3,84	[redacted]	2,63
Roczny koszt terapii	1 401,60	[redacted]	961,45
Rok terapii 13 pacjentów	18 220,80	[redacted]	12 498,85
Rok terapii 18 pacjentów	25 228,80	[redacted]	17 306,10
Rok terapii 30 pacjentów	42 048,00	[redacted]	28 843,49

Zgodnie z przedstawionymi w zleceniach MZ danymi dotyczącymi kosztów importowania produktów One-Alfa oraz Calcitriol-GRY+Rocaltrol, sprowadzenie Calcitriol-GRY+Rocaltrolu byłoby średnio 31% tańsze.

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem alfakalcydolu, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego One-Alfa byłoby wskazane. Ograniczeniem dla powyższych obliczeń jest również przyjęcie jedynie ceny za opakowanie One-Alfa sugerowanej w zleceniu od MZ.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 20.10.2022 r., znak PLD.45340.2854.2022.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 20.10.2022 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.2555 z późn zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg;

we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).

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 krzywic hipofosfatemicznych.

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).

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.

Wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D (w tym alfacalcydolu) 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.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D za konwencjonalną terapię XLH. Dodatkowo rekomenduje się leczenie burosumabem, które w opinii wytycznych jest skuteczniejsze i mniej uciążliwe dla pacjenta w porównaniu do terapii konwencjonalnej. Również eksperci kliniczni zapytani przez Agencję przedstawili jako alternatywną technologię medyczną możliwość stosowania burosumabu.

W ramach raportu wykonanego przez Agencję, dotyczącego leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) wskazano, iż „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 nefrokalcynozy”.

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”.

Zgodnie z informacją przesłaną przez MZ w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzane są również produkty lecznicze Reducto Spezial oraz Phosphoneuros, stosowane w skojarzeniu z alfakalcidolem (zamiennie z calcitriolem) w celu utrzymania prawidłowej gospodarki fosforanowo-wapniowej. W związku z powyższym produkty Reducto Spezial i Phosphoneuros nie stanowią alternatywnej terapii dla ocenianego leku.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 5 badań pierwotnych z niższego poziomu dowodów naukowych: Beck-Nielsen 2012, Hansen 2018, McKenna 2018, Rafaelsen 2016 oraz Shanbhogue 2017.

W badaniu Beck-Nielsen 2012 dorośli pacjenci PHEX-dodatni leczeni alfakalcydolem i fosforanami w okresie dziecięcym byli istotnie statystycznie młodsi w porównaniu z grupą pacjentów nigdy nieleczonych w dzieciństwie. Nie stwierdzono różnic w wynikach dotyczących wzrostu lub innych pomiarach antropometrycznych. Wśród leczonych pacjentów, 6 (67%) miało wykonaną jedną lub więcej osteotomii w porównaniu do 7 (54%) nigdy nieleczonych pacjentów, u których deformacje kończyn dolnych były bardziej nasilone ($p = 0,09$). Wynik powagi zmian w układzie kostnym nie różnił się między grupami. Pacjenci leczeni mieli istotnie niższy wskaźnik z-score BMD w odcinku lędźwiowym w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi ($p = 0,02$). Z wyjątkiem trzech pacjentów, wszyscy nieleczeni w dzieciństwie mieli jedną lub więcej entezjopatii L2-L4. Dla porównania, w młodszej grupie pacjentów leczonych przez całe dzieciństwo nie obserwowano entezjopatii. Nie było różnicy w z-score BMD stawu biodrowego. Ocena ciężkości leczenia endodontycznego była istotnie niższa u pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi ($p = 0,001$). U pacjentów z dodatnim wynikiem PHEX leczonych w dzieciństwie, u 4 (44%) punkt ciężkości leczenia endodontycznego był większy niż dwa odchylenia standardowe w stosunku do normalnego wieku odniesienia. Wśród pacjentów, którzy nigdy nie byli leczeni w dzieciństwie, 10 (83%) miało ocenę ciężkości leczenia endodontycznego większą niż dwa odchylenia standardowe od normy.

Pacjenci PHEX-dodatni leczeni obecnie fosforanem i alfakalcydolem mieli istotnie wyższe wartości zjonizowanego wapnia i FGF23 w surowicy (odpowiednio $p = 0,01$ i $0,008$) oraz istotnie niższe wartości TPO4/GFR i fosforanu w surowicy ($p = 0,001$ i $0,008$) w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi. U pacjentów PHEX-dodatnich, którzy nigdy nie byli leczeni farmakologicznie, nie obserwowano nadczynności przytarczyc (HPT), występowała ona u 24% aktualnie leczonych pacjentów. U trzech pacjentów HPT towarzyszyła hiperkalcemia.

Wyniki prospektywnego badania Hansen 2018, oceniającego zmiany w aBMD po konwencjonalnym leczeniu dorosłych pacjentów z XLH sugerują, że chociaż leczenie w wieku dorosłym wiązało się ze wzrostem resorpcji kości, nie powodowało utraty masy kostnej, jak wykazano ze stabilnego aBMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i biodra. Autorzy badania sugerują iż kontynuacja konwencjonalnego leczenia dorosłych z XLH jest bezpieczna w przypadku aBMD

W badaniu McKenna 2018 w kohorcie dorosłych Irlandczyków z dziedziczną krzywica hipofosfatemiczną (w większości leczonych alfakalcydolem) autorzy badania stwierdzili, że BTM były wysokie. Większość pacjentów miała podwyższoną ALP kości, która znajduje się na zewnętrznej powierzchni osteoblastów i jest kluczowa dla mineralizacji kości. Połowa kohorty miała podwyższony PINP, który jest markerem tworzenia kolagenu,

podczas gdy jedna czwarta miała podwyższoną osteokalcynę, co odzwierciedla aktywność dojrzałych osteoblastów. Prawie trzy czwarte miało podwyższone CTX, a prawie połowa miało podwyższone uNTX. Oba odzwierciedlają degradację kolagenu, wyniki sugerują wzrost resorpcji kości. Kilku naszych pacjentów miało łagodną wtórną nadczynność przytarczyc. Nasze wyniki BTM są zgodne z osteomalacją hipofosfatemiczną i sugerują łagodną nadczynność kości przytarczyc. Koniec karboksylowy FGF23 był głównym wyznacznikiem TmP/GFR, ale zarówno PTH, jak i zjonizowany wapń były również istotnie skorelowane. W analizie modelowania łączącej wszystkie trzy znane determinanty zaobserwowano znaczący związek tylko dla końca karboksylowego FGF23. Jeśli chodzi o powiązania z BTM, tylko TmP / GFR przewidywało ALP i osteokalcyny kości; PTH nie był powiązany z żadnym BTM.

W badaniu Rafaelsen 2016 objawy dentystyczne wydawały się być mniej powszechne u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 1. rokiem życia, co sugeruje znaczenie prawidłowej mineralizacji zębiny przed wyrzynaniem się zębów. Z drugiej strony rozpoczęcie leczenia przed ukończeniem 1. roku życia nie doprowadziło do poprawy wskaźnika z-score wzrostu podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji. Autorzy badania twierdzą, że leczenie fosforanem i witaminą D poprawiło homeostazę mineralną i krzywicę, ale nie w pełni skorygowało odchylenie osi szkieletu i w mniejszym stopniu skorygowało niedobór wzrostu w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Obserwacje z tego badania potwierdzają opublikowane wytyczne dotyczące leczenia i monitorowania dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej u dzieci. Autorzy zalecają rozpoczęcie skojarzonego leczenia doustnymi fosforanami i aktywowaną witaminą D (kalcytriolem lub alfakalcydolem) po postawieniu diagnozy. Większość dzieci dobrze reaguje na kalcytriol w dawce 20-30 ng/kg dziennie (podzielone na dwie dawki) lub alfakalcydol 30-50 ng/kg dziennie (pojedyncza dawka) i dawkę pierwiastkowego fosforu 20-40 mg/kg na dobę. dziennie (podzielone na cztery dawki) ze zmniejszonymi objawami krzywicy i deformacjami szkieletu. Początkowe dawki fosforanów powinny być utrzymywane na niskim poziomie, aby zmniejszyć objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i uniknąć powikłań. Co najmniej co 3 miesiące należy przeprowadzać kontrole kliniczne i biochemiczne, uzupełniać je o RTG szkieletu co 2 lata i ultrasonografię nerek co 2–5 lat. Aby uniknąć HPT, celem nie powinna być normalizacja stężenia fosforanów w surowicy, ale najmniejsza skuteczna dawka, która pobudza wzrost i leczy krzywicę. Aby zminimalizować ryzyko wapnicy nerek, należy unikać hiperkalciurii, definiowanej jako stosunek U-Ca/kreatynina równej 0,87 mmol/mmol

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ocenianego produktu. Zgodnie z rekomendacją Zorginstituut Alfacalcidol, calcitriol i dihydroachysterol powinny być refundowane wyłącznie dla ubezpieczonego, który ma wskazania medyczne dla leku, dla którego lek jest zarejestrowany zgodnie z ustawą o lekach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach obliczeń przyjęto zakres populacji wynoszący od 13 (liczba indywidualnych numerów PESEL przedstawionych w zleceniu MZ), przez 18 (populacja obliczona na podstawie liczby urodzeń i oszacowanej zapadalności na krzywicę XLH wynoszącej 1:20 000 urodzeń w raporcie WS.4211.3.2022.ZZCh) do 30 (opinia ekspercka). Powyższe szacowane liczebności przemnożono przez współczynnik 3,65.

Zgodnie z przekazanymi danymi ze zlecenia MZ przeliczony roczny koszt importu leku One-Alfa dla 13, 18 i 30 pacjentów wynosić będzie odpowiednio 18,22 tys. zł, 25,23 tys. zł, 42,05 tys. zł.

Zgodnie z uzyskanymi danymi z bazy EURIPID koszt za opakowanie One-Alfa zawierające po 30 kapsułek 0,25 µg, 0,5 µg i 1 µg alfakalcydolu w Grecji kosztują odpowiednio [redacted] Uwzględniając przeliczenie na 100 DDD (przedstawione w zleceniu MZ) cena za 100 DDD wynosić będzie [redacted] Euro (147,11 zł) za opakowanie One-Alfa 1 µg. Analogicznie do powyższych obliczeń wykonano również zestawienie dla danych kosztowych dla ewentualnego sprowadzenia opakowań One-Alfa z Grecji.

Zgodnie z danymi z bazy EURIPID sprowadzanie produktu leczniczego One-Alfa z Grecji, przy uwzględnieniu przeliczenia na 100 DDD, [redacted]

Zgodnie z przedstawionymi w zleceniach MZ danymi dotyczącymi kosztów importowania produktów One-Alfa oraz Calcitriol-GRY+Rocaltrol, sprowadzanie Calcitriol-GRY+Rocaltrolu byłoby średnio 31% tańsze.

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem alfakalcydolu, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego One-Alfa byłoby wskazane.

12. Źródła

Badania pierwotne

Beck-Nielsen 2012	Beck-Nielsen S., Rickets in Denmark, Prevalence of nutritional and hereditary rickets among children living in Denmark and characteristics of patients with hypophosphatemic rickets, Danish Medical Journal 2012
McKenna 2018	McKenna M., Martin-Grace J., et al., Congenital hypophosphataemia in adults: determinants of bone turnover markers and amelioration of renal phosphate wasting following total parathyroidectomy, Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2018 https://doi.org/10.1007/s00774-018-0957-5
Shanbhogue 2017	Shanbhogue V., Hansen S., et al., Impact of Conventional Medical Therapy on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemia: A 6-Year Prospective Cohort Study, Calcif Tissue Int, 2017 DOI 10.1007/s00223-017-0363-3
Rafaelsen 2016	Rafaelsen S., Johansson S., et al., Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications, 2016
Hansen 2018	Hansen S., Shanbhogue V., et al., Increased levels of bone formation and resorption markers in patients with hypophosphatemic rickets, 2018

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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 hipofosfatemia ligada al cromosoma X: un consenso basado en el método ADAPTE, Med Clin (Barc). 2022;159:152
Zorginstituut 2022	Zorginstituut Nederland, Pakketadvies vitamine D, 2022 .

Pozostałe publikacje

FEARS	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (data dostępu 07.03.2023 r.)
WHO	WHO Uppsala Monitoring Centre http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 07.03.2023 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu One-Alfa we wnioskowanym wskazaniu w bazie MedLine (data wyszukiwania: 02.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
30	((("Familial Hypophosphatemic Rickets"[Mesh]) OR ((((((hereditary[Title/Abstract]) OR (familial[Title/Abstract])) AND ((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract]))) OR (X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract])) OR ((Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract]))) AND ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))) AND (((1-hydroxycholecalciferol[Title/Abstract]) OR ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))) OR ("alfacalcidol" [Supplementary Concept]))	29
29	("Familial Hypophosphatemic Rickets"[Mesh]) OR ((((((hereditary[Title/Abstract]) OR (familial[Title/Abstract])) AND ((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract]))) OR (X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract])) OR ((Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract]))) AND ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))	785
28	((1-hydroxycholecalciferol[Title/Abstract]) OR ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))) OR ("alfacalcidol" [Supplementary Concept])	3,672
27	(1-hydroxycholecalciferol[Title/Abstract]) OR ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))	2,999
26	1-hydroxycholecalciferol[Title/Abstract]	10
25	1-alpha-oxocholecalciferol[Title/Abstract]	0
24	1-alpha-oxocholecalciferol[Title/Abstract] - Schema: all	0
23	(((((hereditary[Title/Abstract]) OR (familial[Title/Abstract])) AND ((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract]))) OR (X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract])) OR ((Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract]))) AND ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))	10
22	(((((hereditary[Title/Abstract]) OR (familial[Title/Abstract])) AND ((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract]))) OR (X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract])) OR ((Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract])))	1,535
21	((hereditary[Title/Abstract]) OR (familial[Title/Abstract])) AND ((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract]))	882
20	(hereditary[Title/Abstract]) OR (familial[Title/Abstract])	197,287
19	hereditary[Title/Abstract]	84,475
18	((Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract])) OR ((X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract]) OR (((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract])) AND (familial[Title/Abstract]))) AND ((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract]))	8
17	((Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract])) OR ((X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract]) OR (((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract])) AND (familial[Title/Abstract])))	1,099
16	(Resistance[Title/Abstract]) AND (1,25-Dihydroxyvitamin D[Title/Abstract])	226
14	(X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract]) OR (((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract])) AND (familial[Title/Abstract]))	881
13	X-Linked Hypophosphatemia[Title/Abstract]	522
12	((one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract])) AND (((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract])) AND (familial[Title/Abstract]))	2
11	(one alfa[Title/Abstract]) OR (alfacalcidol[Title/Abstract])	2,994
10	one alfa[Title/Abstract]	2,302
9	alfacalcidol[Title/Abstract]	694
8	((rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract])) AND (familial[Title/Abstract])	384
7	(rickets[Title/Abstract]) OR (Hypophosphatemi*[Title/Abstract])	12,274
6	rickets[Title/Abstract]	8,371
5	familial[Title/Abstract]	121,198
4	Hypophosphatemi*[Title/Abstract]	5,627

3	("Familial Hypophosphatemic Rickets"[Mesh]) AND ("alfacalcidol" [Supplementary Concept])	16
2	"Familial Hypophosphatemic Rickets"[Mesh]	780
1	"alfacalcidol" [Supplementary Concept]	1,045

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu One-Alfa we wnioskowanym wskazaniu w bazie EmBase (data wyszukiwania 02.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	familial hypophosphatemic rickets/	258
2	alfacalcidol/	4190
3	"hypophosphatemi*".ab,kw,ti.	7672
4	familial.ab,kw,ti.	141758
5	hereditary.ab,kw,ti.	100274
6	4 or 5	231386
7	rickets.ab,kw,ti.	6806
8	3 or 7	12414
9	6 and 8	947
10	X-Linked Hypophosphatemia.ab,kw,ti.	766
11	1 25 dihydroxyvitamin d.ab,kw,ti.	4071
12	resistance.ab,kw,ti.	990018
13	11 and 12	177
14	1 or 9 or 10 or 13	1882
15	alfacalcidol.ab,kw,ti.	1118
16	one alfa.ab,kw,ti.	2
17	1-hydroxycholecalciferol.ab,kw,ti.	10
18	2 or 15 or 16 or 17	4301
19	14 and 18	89

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu One-Alfa we wnioskowanym wskazaniu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 02.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Familial Hypophosphatemic Rickets] explode all trees	29
#2	(familial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50214
#3	(hereditary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2530
#4	(hypophosphatemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	761
#5	#2 OR #3	52191
#6	rickets	439
#7	#4 OR #6	1077
#8	#5 AND #7	70
#9	(X-Linked Hypophosphatemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87
#10	(resistance):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87284
#11	(1 25 dihydroxyvitamin d):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	544
#12	#10 AND #11	33
#13	#1 OR #8 OR #9 OR #12	160
#14	(Alfacalcidol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	401
#15	(One Alfa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1649
#16	[**Error**]==> (1-hydroxycholecalciferol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	#14 OR #15	2046
#18	#13 AND #17	3

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego One-Alfa w analizowanym wskazaniu

