



IGNORANTIA NOCET

Crysvita[®] (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprężonej z chromosomem X

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 07.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie.....	13
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych.....	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.6. Badania włączone	28
3.6.1. Opracowania wtórne	30
3.6.2. Badania pierwotne.....	30
3.6.3. Dodatkowe publikacje	49
3.7. Ekstrakcja danych	50
3.8. Ocena jakości informacji	52
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	55
4. Skuteczność burosumabu w populacji pediatrycznej.....	59
4.1. <i>CL301</i>	59
4.1.1. Ocena krzywicy wg RGI-C i RSS.....	59

4.1.2. Długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej	64
4.1.3. Tempo wzrostu	65
4.1.4. Homeostaza fosforanów	67
4.1.5. Metabolizm kości	71
4.1.6. Mobilność wg 6MWT	72
4.1.7. Ocena bólu, funkcjonowania i zmęczenia	73
4.1.8. Ocena jakości życia.....	77
4.2. CL201 i CL205.....	79
4.2.1. Ocena krzywicy wg RGI-C i RSS.....	79
4.2.2. Wysokość w pozycji stojącej.....	81
4.2.3. Tempo wzrostu	82
4.2.4. Homeostaza fosforanów	83
4.2.5. Metabolizm kości.....	87
4.2.6. Mobilność wg 6MWT	89
4.2.7. Ocena bólu i funkcjonowania	90
4.3. Ewert 2023.....	92
4.3.1. Homeostaza fosforanów	92
4.3.1. Tempo wzrostu	96
4.3.2. Metabolizm kości.....	96
4.4. Walker 2023.....	98
4.4.1. Homeostaza fosforanów	98
4.4.2. Tempo wzrostu i wysokość	101

4.4.1. Metabolizm kości.....	103
4.1. <i>Brener 2022</i>	104
4.2. <i>Ertl 2022</i>	107
4.2.1. Homeostaza fosforanów	107
4.2.2. Wysokość i BMI.....	109
4.2.3. Metabolizm kości.....	110
4.3. <i>Gadion 2022</i>	112
4.3.1. Parametry stomatologiczne i ALP.....	112
4.4. <i>Paloian 2022</i>	114
4.4.1. Ocena krzywicy wg RSS	114
4.4.2. Wysokość mierzona w pozycji stojącej.....	115
4.4.3. Homeostaza fosforanów	116
4.4.4. Metabolizm kości.....	119
4.5. Opisy przypadków dzieci w wieku 13-17 lat	120
5. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w populacji pediatrycznej	126
5.1. <i>CL301</i>	126
5.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	126
5.1.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	130
5.1.3. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	132
5.1.4. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH.....	136
5.1.5. Ocena nefrokalcynozy.....	137
5.2. <i>CL201</i>	139

5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	139
5.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	140
5.3. <i>CL205</i>	142
5.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	142
5.3.2. Zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania	143
5.3.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	144
5.3.4. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH.....	146
5.4. <i>Ewert 2023</i>	147
5.4.1. Ocena wapnia i PTH	147
5.4.2. Zdarzenia niepożądane.....	149
5.5. <i>Walker 2023</i>	150
5.5.1. Stężenie wapnia	150
5.1. <i>Ertl 2022</i>	151
5.1.1. Ocena wapnia i PHT	151
5.2. <i>Paloian 2022</i>	153
5.2.1. Bezpieczeństwo ogółem	153
5.2.2. Stężenie iPTH, wapnica nerek.....	153
6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	154
6.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA.....	154
7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	156
7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	156
7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	156

7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych	158
7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	161
7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	163
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	163
8. Ograniczenia.....	165
9. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	166
9.1. Ocena skuteczności	166
9.2. Ocena bezpieczeństwa	171
9.3. Wnioski	172
10. Dyskusja.....	173
11. Załączniki	177
11.1. Wyniki w podgrupach na podstawie badań <i>CL201</i> i <i>CL205</i>	177
11.1.1. Ocena krzywicy wg RGI-C i RSS.....	177
11.1.2. Mobilność wg 6MWT	177
11.2. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu <i>CL205</i>	179
11.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne	184
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	185
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	185
11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	186
11.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	188
11.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	190

11.8.1. CL301	190
11.8.2. CL201	194
11.8.3. CL205.....	197
11.8.4. Ewert 2023	199
11.8.5. Walker 2023	201
11.8.6. Brener 2022.....	203
11.8.7. Ertl 2022	206
11.8.8. Gadion 2022.....	208
11.8.9. Paloian 2022.....	210
11.9. Skale oceny jakości badań.....	212
11.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	219
11.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	219
12. Spis tabel	222
13. Spis rysunków.....	228
14. Bibliografia.....	230
14.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	230
14.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	232
14.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	238

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego chodu
ADA	ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciwko lekowi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna (zasadowa)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BALP	ang. <i>bone alkaline phosphatase</i> – kostna fosfataza alkaliczna
BFI	ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i> – Przeglądowy Kwestionariusz Zmęczenia
BPI	ang. <i>Brief Pain Inventory</i> – kwestionariusz oceny nasilenia bólu
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> – Krótkim Inwentarzem Bólu
BUR	burosumab
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTX	C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FE	frakcyjne wydalanie
FGF23	ang. <i>fibroblast growth factor 23</i> - czynnik wzrostu fibroblastów 23
FAS	ang. <i>The Full Analysis Set</i> - pełny zestaw analiz
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GEE	ang. <i>generalized estimating equation</i> - uogólnione równanie estymacyjne
GGN	górną granicę normy
HR	hazard względny
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
iPTH	nienaruszony parathormon
IRWS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – interaktywny system odpowiedzi
IS	istotność statystyczna

Skrót	Rozwinięcie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LLN	ang. <i>Lower Limits of Normal</i> – dolna granica normy
LS	ang. <i>least squares</i> – metoda najmniejszych kwadratów
LSM	ang. – <i>least squares mean</i> – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. – <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów
m	metry
m.c.	masa ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mg/dl	miligram na decylitr
mies.	miesiąc
mmol/l	milimol na litr
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
ng/ml	nanogram/mililitr
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OV/BV	objętość osteoidu
O.Th	grubość osteoidu
OS/BS	powierzchnia osteoidu
P1NP	N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I
PAS	ang. <i>Primary Analysis Set</i> – pierwotny zestaw analiz
pg/ml	pikogram na mililitr
PHS-10	ang. <i>physical summary scale</i> – wynik kwestionariusza SF-10 dotyczący zdrowia psychicznego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PLC	placebo
pmol/l	pikomol na litr

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROMIS	ang. <i>Patient Reported Outcome Measurement Information System</i> – Formularz informacji o ocenianym przez chorego wyniku leczenia
PSS-10	ang. <i>psychosocial summary scale</i> – wynik kwestionariusza SF-10 dotyczący zdrowia psychospołecznego
PTH	parathormon
ULN	ang. <i>Upper Limits of Normal</i> – górna granica normy
PK	punkt końcowy
POSNA-PODCI	ang. <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> – narzędzie służące do oceny jakości życia u dzieci
PHEX	ang. <i>phosphate regulating endopeptidase homologue gene</i> - gen homologu endopeptydazy regulującej fosforany
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	różnica ryzyka
RGI-C	ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych
RR	ryzyko względne
RSS	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – skala ciężkości krzywicy
SAS	ang. <i>Safety Analysis Set</i> – zestaw analiz dot. bezpieczeństwa
SAE	ang. <i>Serious Adverse Events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
s.c.	podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-10	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz dotyczący oceny życia
TEAE	ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TEAS	ang. <i>Treatment Extension Analysis Set</i> – zestaw analiz dot. przedłużenia leczenia
TIO	ang. <i>tumour-induced osteomalacia</i> – osteomalacja onkogeniczna
TK	terapia konwencjonalna
TmP/GRF	wskaźnik maksymalnej resorpcji kanalikowej
TRP	wskaźnik reabsorpcji fosforanów
U/L	Jednostka enzymatyczna/litr
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US CDC	ang. <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i> - Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób
USG	ultrasonografia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Skrót	Rozwinięcie
WOMAC	ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i> – skala służąca do oceny bólu u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych
XLH	ang. <i>X-linked hypophosphatemia</i> - hipofosfatemia sprzężona z chromosomem x

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Crysvita® (burosumab) stosowanego w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

POPULACJA

Chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH) – dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym *Programie Lekowym*.

INTERWENCJA

Burosumab

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat

Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.

KOMPARATOR

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną opcją leczenia dzieci z XLH obok burosumabu jest leczenie konwencjonalne, które składa się z terapii skojarzonej doustnym fosforem z aktywną witaminą D.

Komparatorem dla burosumabu jest więc:

- **terapia konwencjonalna:** fosfor + aktywna witamina D (kalcytriol lub alfacalcydol).¹

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe analizowane w rozpatrywanym wskazaniu:

- ocena krzywicy (wg RSS lub RCG-I);
- ocena wzrostu;
- homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, witaminy 1,25(OH)₂D, 25(OH)D);
- metabolizm kości (ALP);
- czynność nerek (TmP/GFR);
- markery tworzenia i resorpcji kości (P1NP, CTx);
- złamania i pseudozłamania;
- mobilność;
- utrata zębów i ropnie zębowe;
- jakość życia.

¹ Szczegółowe dawkowanie fosforu i witaminy D przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* (Rozdział 5.)

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- Badania jednoramienne;
- Opisy przypadków dzieci w wieku 13-17;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie, za wyjątkiem badań, w których przedstawiono opis przypadku chorego w wieku 13-17;
- Publikacje pełnotekstowe oraz materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2019 rok, zawierające dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Do analizy włączono następujące, eksperymentalne badania pierwotne dla populacji z XLH w wieku <18 r.ż., które były podstawą oceny BUR przez Europejską Agencję Leków:

- badanie **CL301** – badanie RCT, otwarte, fazy III porównujące burosumab z terapią konwencjonalną u chorych w wieku od 1 do ≤12 r.ż.;
- badanie **CL201** – badanie RTC, otwarte, fazy II porównujące burosumab podawany co 2 tyg. (Q2W) vs podawany co 4 tyg. (Q4W) u chorych w wieku od 5 do ≤12 r.ż.;
- badanie **CL205** – badanie eksperymentalne, jednoramienne fazy II oceniające burosumab u chorych w wieku od 1 do <5 r.ż.

Dodatkowo w analizie uwzględniono badania obserwacyjne oraz opisy przypadków dzieci w wieku 13-17 lat. Łącznie w raporcie uwzględniono 6 badań obserwacyjnych *Ewert 2023*, *Walker 2023*, *Brener 2022*, *Ertl 2022*, *Gadion 2022* oraz *Paloian 2022* oraz opisy przypadków – badania *Baradhi 2022*, *Jurca 2022*, *Mindler 2022* i *Martin Ramos 2020*, *ab. konf. Boot 2019*.

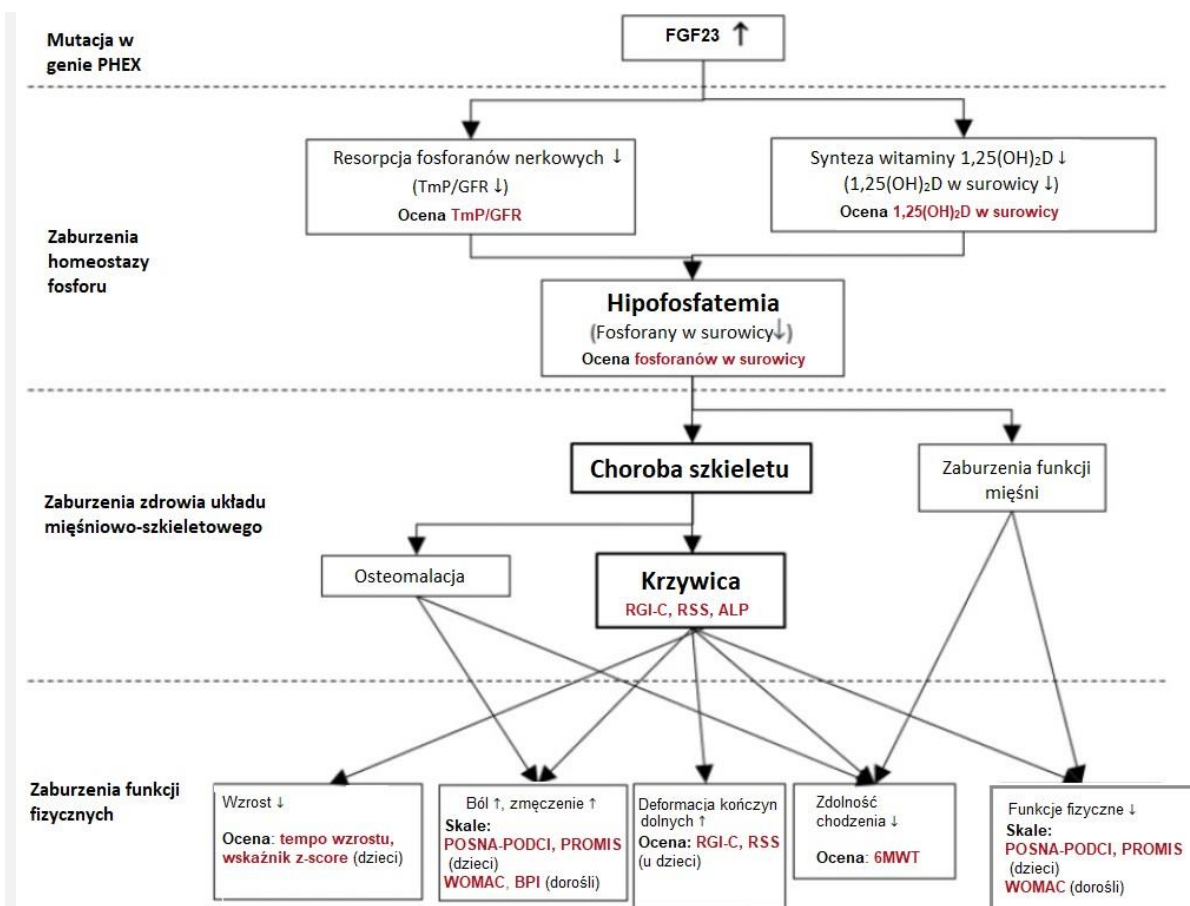
OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji *CADTH 2020*. Do przeglądu włączono 3 badania w populacji <18 r.ż. (*CL301*, *CL201*, *CL205*) oraz 2 badania w populacji ≥18 r.ż. (*CL303*, *CL304*). Wnioski autorów dot. populacji pediatrycznej są zbieżne w wnioskami przedstawionymi w raporcie. Należy jednak podkreślić, że niniejszy raport został uzupełniony o dane długookresowe m.in. z badań *CL201* i *CL205*, których nie omówiono w opracowaniu *CADTH 2020*.

OCENA SKUTECZNOŚCI

Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X jest chorobą dziedziczną, charakteryzującą się wysokim poziomem krążącego FGF23, prowadzącego do nadmiernego wydalania fosforanów z moczem. U chorych obserwuje się obniżony poziom fosforanów w surowicy, obniżoną resorpcję fosforanów w nerkach oraz obniżony poziom witaminy 1,25(OH)₂D. Z kolei przewlekła hipofosfatemia prowadzi do dwóch głównych patologicznych cech XLH w kościach, tj. krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych. W związku z powyższym główne cele terapii obejmują podwyższenie stężenia fosforanu w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych oraz poprawy w zakresie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych.

Poniższy rysunek przedstawia wpływ choroby na różne parametry u chorych oraz punkty końcowe, które ocenia się u chorych w związku z tymi zaburzeniami.



Ocena skuteczności w populacji pediatrycznej

Ocena krzywicy

W celu określenia spektrum nieprawidłowości związanych z krzywicą stosuje się ocenę radiologiczną opartą na 2 różnych skalach tj. RGI-C oraz RSS. Skale RGI-C i RSS są istotnie skorelowane z klinicznymi cechami hipofosfatemii oraz są uznawane za odpowiednie narzędzie do wykazania skuteczności klinicznej u dzieci z XLH. Dodatnia zmiana wg skali RGI-C oraz ujemna zmiana wg RSS oznaczają poprawę w zakresie krzywicy.

W badaniu **CL301** średni wzrost całkowitego wyniku wg **RGI-C (poprawa krzywicy) w 40. tyg.** względem wartości początkowych był istotnie statystycznie wyższy w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (LSM_{BUR}=1,9 [SE: 0,1] vs LSM_{TK}=0,8 [SE: 0,1], LSMD=1,1 [95% CI: 0,8; 1,5], p <0,0001). Kolejny pomiar wyniku w 64. tyg. również wskazywał na istotną statystycznie większą poprawę krzywicy w grupie BUR vs TK.

W pozostałych 2 badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej (**CL201** i **CL205**) nie było grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem. Pomimo różnic w początkowym nasileniu krzywicy u chorych (całkowity wynik RSS wyniósł 1,92 oraz 2,92 odpowiednio w badaniach **CL201** i **CL205**), obserwowano stałą poprawę krzywicy. Zmiana wyniku wg RSS w 40. tyg. względem wartości początkowych wyniosła LSM=-1,06 (SE:0,11) w badaniu **CL201** oraz LSM=-1,7 (SE:0,1) w badaniu **CL205**.

Ocena homeostazy fosforanów

W badaniu **CL301** wzrost stężenia fosforanów w 40. i 64. tygodniu względem wartości początkowych był minimalny w grupie TK, a w grupie BUR wzrósł do dolnej granicy normy podczas pierwszej oceny. Wzrost stężenia fosforu w surowicy w 40. tyg. względem początku badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (LSM_{BUR}=0,29 mmol/l [SE: 0,03] vs LSM_{TK}=0,06 mmol/l [SE: 0,02], p <0,0001). Istotnie statystycznie wyższą skuteczność w zakresie wzrostu stężenia fosforu w grupie BUR obserwowano również w 64 tyg.

Również w badaniach **CL201** i **CL205** obserwowano korzystny wpływ burosumabu na stężenie fosforanów. Średnie stężenie fosforu w 40. tygodniu było powyżej dolnej granicy normy i utrzymywało się w czasie.

Ból, zmęczenie i funkcjonowanie fizyczne

W badaniu **CL301** obserwowano wyższą poprawę w grupie BUR vs TK w domenach oceniających ból, funkcjonowanie fizyczne: mobilność oraz zmęczenie wg PROMIS. Różnica między grupami była istotna statystycznie w przypadku oceny bólu w 40. tyg. (LSMD=-5,02). Należy podkreślić, że choć różnica między

grupami w przypadku oceny zmęczenia nie była istotna statystycznie to jej wielkość określono jak istotną klinicznie.

Dane z badań obserwacyjnych i wyniki długookresowe

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają korzystny wpływ burosumabu na homeostazę fosforanów oraz poprawę krzywicy i są zbieżne z wynikami badań klinicznych. Wyniki długookresowe dla 160 tyg. na podstawie badań CL201 i CL205 wskazują na utrzymywanie się skuteczności burosumabu w czasie.

Zgodnie z wynikami badania obserwacyjnego Ewert 2023 zarówno u dzieci (<12 r.ż.), jak i młodzieży (12-18 r.ż.), wszystkie parametry określające metabolizm składników mineralnych (tj. stężenie fosforanów w surowicy, TmP/GFR i ALP) istotnie statystycznie poprawiły się we wszystkich punktach czasowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Opis przypadków

U wszystkich chorych w wieku od 13 r.ż. raportowano korzystny wpływ burosumabu w zakresie normalizacji stężenia fosforanów. Do analizy włączono również serię przypadków 11 dziewcząt biorących udział w badaniu CL201. Analiza obejmowała chore, u których rozwinęło się zrośnięcie płytek wzrostu w dystalnej części kości udowej i bliższej kości piszczelowej. Korzyści z długotrwałego stosowania burosumabu utrzymywały się u 11 dziewcząt z XLH, u których rozwinęły się zrośnięte płytki wzrostowe, w tym trwała poprawa metabolizmu fosforanów, ustąpienie krzywicy (ocenionej przy otwartych płytkach wzrostowych), lepsze funkcjonowanie fizyczne i mniejszy ból. Chore wykazywały również ciągłą poprawę w zakresie deformacji nóg i wzrostu.

Poniżej zestawiono kluczowe wyniki z analizowanych badań klinicznych.

Badanie	CL301		CL201	CL205
	BUR Q2W N=29	TK N=32	BUR Q2W N=26	BUR Q2W N=13
Zmiana całkowitego wyniku wg RSS względem wartości początkowych				
Zmiana w 40. tyg.; LSM (SE)	-2,0 (0,1)	-0,7 (0,1)	-1,06 (0,11)	-1,7 (0,1)
Różnica między grupami w 40 tyg.; LSMD (95% CI)	-1,3 (-1,7; -0,9)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,001	TAK; p <0,0001
Zmiana w 64. tyg.; LSM (SE)	-2,2 (0,1)	-1,0 (0,2)	-1,00 (0,11)	-2,0 (0,1)
Różnica między grupami w 64 tyg.; LSMD (95% CI)	-1,2 (-1,6; -0,8)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,0001	TAK; p <0,0001
Zmiana całkowitego wyniku wg RGI-C względem wartości początkowych				
Zmiana w 40. tyg.; LSM (SE)	1,9 (0,1)	0,8 (0,1)	1,66 (0,09)	2,3 (0,1)
Różnica między grupami w 40 tyg.; LSMD (95% CI)	1,1 (0,8; 1,5)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,0001	TAK; p <0,0001
Zmiana w 64. tyg.; LSM (SE)	2,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,56 (0,11)	2,2 (0,1)
Różnica między grupami w 64 tyg.; LSMD (95% CI)	1,0 (0,7; 1,3)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,0001	TAK; p <0,0001
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C (RGI-C ≥2,0)				
Częstość w 40 tyg., n (%)	21 (72,4)	2 (6,3)	18 (69,2)	13 (100,0)
Różnica między grupami, OR (95% CI)	39 (7; 212)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		N/D	N/D
Częstość w 64 tyg., n (%)	25 (86,2)	6 (18,8)	15 (57,7)	NR
Różnica między grupami, OR (95% CI)	34 (6; 206)		N/D	NR
IS, p-wartość	TAK; p=0,0002		N/D	NR

Zmiana stężenia fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (mmol/l)				
Zmiana w 64. tyg.; LSM (SE)	0,29 (0,03)	0,07 (0,02)	NR	0,29 (0,04)
Różnica między grupami w 64. tyg. LSM	0,22 (b/d)		NR	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		NR	TAK; p <0,0001

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) u chorych, którzy otrzymywali BUR była zbliżona we wszystkich badaniach. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszali wszyscy chory otrzymujący BUR w badaniach CL301 oraz CL205. Z kolei w badaniu CL201 raportowano AE, które również wystąpiły u wszystkich chorych.

Profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny. We wszystkich włączanych badaniach liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była niewielka. Żaden chory nie wycofał się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, nie zgłaszano również żadnego przypadku zdarzenia prowadzącego do zgonu.

W badaniach oceniano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI), które określono w protokole badania na podstawie znanych informacji dot. profilu bezpieczeństwa burosumabu. AESI obejmowały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hiperfosfatemię, mineralizację ektopową i zespół niespokojnych nóg.

W badaniu CL301 w grupie BUR vs TK zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) występowały z następującą częstością:

- reakcja w miejscu wstrzyknięcia: 51,7% vs 0,0% (różnica między grupami istotna statystycznie);
- nadwrażliwość: 37,9% vs 18,8%;
- hiperfosfatemia, mineralizacja ektopowa, zespół niespokojnych nóg: 0,0% vs 0,0%.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla burosumabu wykorzystano dane pochodzące z ChPL Crysvita®, FDA 2020 oraz z ADRReports 2022 i WHO UMC 2022.

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dzieci i młodzieży z XLH w trakcie badań klinicznych według danych z zakończonych badań długoterminowych były: kaszel, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból głowy, wymioty, ból kończyny, ropień zęba, obniżenie stężenia witaminy D, biegunka, nudności, wysypka, zaparcie i próchnica zębów. Znaczna część powyższych zdarzeń jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu choroby, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Z kolei do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, badania diagnostyczne, zaburzenia układu nerwowego.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Crysvita® oceniono jako **pozytywny**.

WNIOSKI

Obecnie podstawowym sposobem leczenia XLH jest stosowanie terapii konwencjonalnej. Zaleca się, aby dzieci z XLH otrzymywały codziennie doustny fosforan w celu zrekompensowania utraty fosforanów w nerkach, natomiast w związku z szybkim wchłanianiem doustnego fosforanu w jelicie cienkim, należy go podawać kilka razy dziennie. Fosforan podawany doustnie jest na ogół źle tolerowany, powodując objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności i bóle brzucha. Zgodnie z zaleceniami, w celu przeciwdziałaniu niedoborowi witaminy D i zapobieganiu wtórnej nadczynności przytarczyc zaleca się jednoczesne przyjmowanie alfakalcydolu lub kalcytriolu. Należy jednak zauważyć, iż celem konwencjonalnej terapii nie jest trwała normalizacja poziomu fosforanów – efekt ten jest przejściowy, a próba normalizacji fosforanów w surowicy może prowadzić do nadmiernego leczenia fosforanami, co może zwiększać ryzyko powikłań związanych z leczeniem.

Lek Crysvita® został zarejestrowany we wszystkich krajach Unii Europejskiej w 2018 roku. **Lek ten prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów, a zatem leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy.** Lek podawany jest w formie zastrzyków dwa razy w miesiącu. Wyklucza to konieczność podawania mieszanki fosforanowej i witaminy D, co istotnie obciąża nerki, a zatem eliminuje ryzyko niewydolności nerek. Lek Crysvita® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością

stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie burosumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii XLH.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Crysvita® (burosumab) stosowanego w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.*

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa burosumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (PK, MJ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 1.1 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych) oraz badań pierwotnych umożliwiających bezpośrednio porównanie skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu z analizowanym komparatorem, zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (burosumab). Odstąpiono od zastosowania terminów dot. populacji docelowej, co zapewnia wysoką czułość wyszukiwania. Wyszukiwania nie zawężano także do metodyki oraz słów kluczowych odnoszących się do komparatora, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem, mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz odnalezienie badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla burosumabu w leczeniu chorych z XLH, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku (Crysvita lub burosumab).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 1.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH, ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i>) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych. Szczegółowy opis populacji wnioskowanej opisano w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia; populacja azjatycka
Interwencja	Burosumab <u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat</u> Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia lub zmiany dawki zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Crysvita</i> .	Inna niż wymieniona.
Komparatory³	Terapia konwencjonalna (TK): fosfor + aktywna witamina D (kalcetriol lub alfacalcydol)	Niezgodny z założonymi.

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (Rozdział 5.2.).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • ocena krzywicy (wg RSS lub RCG-I); • ocena wzrostu; • homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, witaminy 1,25(OH)₂D, 25(OH)D); • metabolizm kości (ALP); • czynność nerek (TmP/GFR); • markery tworzenia i resorpcji kości (P1NP, CTx); • złamania i pseudozłamania; • mobilność; • utrata zębów i ropnie zębowe; • jakość życia; • ocena bólu, zmęczenia; • profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴). Opisy przypadków jeśli będą zawierały dane dla chorych w wieku 13-17. Komentarz: Wstępna analiza badań rejestracyjnych dla burosumabu wskazuje na ograniczone dowody w populacji w wieku 13-17 lat. W związku z powyższym w celu uzupełnienia danych dla tej populacji włączano opisy lub serie przypadków dot. chorych w wieku 13-17 lat. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Komentarz: Za wyjątkiem badań, w których przedstawiono opis przypadku chorego w wieku 13-17.	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne, • opracowania pogładowe, • analizy post-hoc, • badania nierandomizowane eskalacji dawki; • opis przypadku dzieci <13 r.ż.
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2019 rok, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w <u>pełnym tekście</u> .	Inna niż wymieniona.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nie oceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 531 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 132 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 19 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej);
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej).

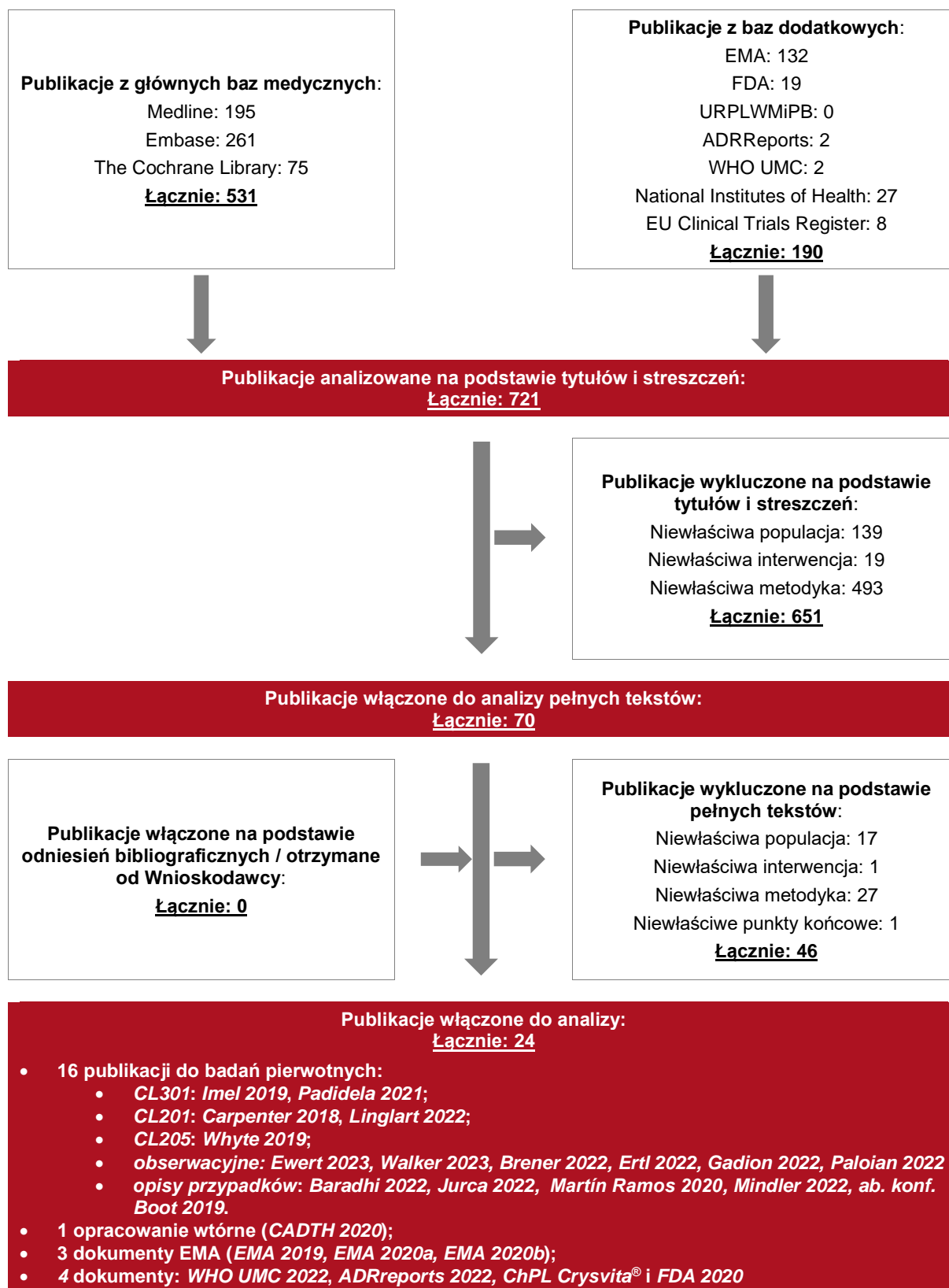
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 24 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.2.

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*CADTH 2020*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu *CADTH 2020* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu w leczeniu XLH u chorych dorosłych i dzieci w wieku ≥ 1 r.ż. Do przeglądu włączono 3 badania w populacji <18 r.ż. (*CL301*, *CL201*, *CL205*) oraz 2 badania w populacji ≥ 18 r.ż. (*CL303*, *CL304*). Wnioski autorów dot. populacji pediatrycznej są zbieżne w wnioskami przedstawionymi w raporcie. Należy jednak podkreślić, że niniejszy raport został uzupełniony o dane długookresowe m.in. z badań *CL201* i *CL205*, które prawdopodobnie nie były dostępne w momencie publikacji przeglądu *CADTH 2020*.

Szczegółowe wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełną ocenę krytyczną przedstawiono w rozdziałach 11.6 i 11.7.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono następujące, eksperymentalne badania pierwotne **dla populacji z XLH w wieku <18 r.ż.:**

- badanie *CL301* (publikacje *Imel 2019*, *Padidela 2021*) – badanie RCT, otwarte, fazy III porównujące burosumab z terapią konwencjonalną u chorych w wieku od 1 do ≤ 12 r.ż.;
- badanie *CL201* (publikacje *Carpenter 2018*, *Linglart 2022*) – badanie RTC, otwarte, fazy II porównujące burosumab podawany co 2 tyg. (Q2W) vs podawany co 4 tyg. (Q4W) u chorych w wieku od 5 do ≤ 12 r.ż.;
- badanie *CL205* (publikacja *Whyte 2019*) – badanie eksperymentalne, jednoramienne fazy II oceniające burosumab u chorych w wieku od 1 do <5 r.ż.

Dodatkowo w analizie uwzględniono badania obserwacyjne oraz opisy przypadków dzieci w wieku 13-17 lat (zdecydowane o przedstawieniu opisów przypadków dzieci w wieku 13-17 lat, ponieważ w badaniach rejestracyjnych dla burosumabu nie uczestniczyli chorzy w tym wieku). Łącznie w raporcie uwzględniono 6 badań obserwacyjnych *Ewert 2023*, *Walker 2023*, *Brener 2022*, *Ertl 2022*, *Gadion 2022* oraz *Paloian 2022* oraz opisy przypadków – badania *Baradhi 2022*, *Jurca 2022*, *Mindler 2022* i *Martín Ramos 2020*, *ab. konf. Boot 2019*.

Dodatkowo do analizy włączono dokumenty *EMA 2019*, *EMA 2020a* i *EMA2020b* kolejno dla badań *CL201* i *CL205*. Ekstrakcję wyników przeprowadzono według zasad opisanych w Rozdziale 3.7.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Populacja wnioskowana obejmuje chorych spełniających poniższe kryteria łącznie:

- rozpoznanie XLH potwierdzone obecnością mutacji PHEX u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny, z którym związane jest dziedziczenie sprzężone z chromosomem X;
- dzieci w wieku ≥ 1 r.ż. oraz młodzież, u której nie nastąpiło zamknięcie płytki wzrostowej (chrząstki nasadowej);
- radiologicznie potwierdzona choroba kości (RSS ≥ 2).

Do badania *CL301*, które stanowi podstawę analizy oraz źródło porównania z komparatorem, włączano chorych z mutacją PHEX potwierdzoną u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny. Kryteria włączenia obejmowały również obecność radiograficznych cechy krzywicy z RSS ≥ 2 . W tym zakresie populacja jest w pełni zgodna z populacją docelową. W kryteriach kwalifikacji do badania nie określono, że u młodzieży nie mogło nastąpić zamknięcie chrząstki nasadowej, tak jak ma to miejsce w programie lekowym. Można jednak zakładać, że chorzy byli w fazie wzrostu, ponieważ nie włączano chorych starszych niż 12 r.ż. Tak jak wspomniano powyżej do badania *CL301* włączano chorych w wieku od 1 do ≤ 12 r.ż., przy czym program lekowy dopuszcza leczenie młodzieży aż do osiągnięcia 18 r.ż. Brak wyników dla populacji ≥ 13 r.ż. w badaniu *CL301* nie powinien stanowić ograniczenia raportu, ponieważ analizę uzupełniono o opisy przypadków/serię przypadków dzieci w wieku ≥ 13 r.ż. oraz badania obserwacyjne, w których uczestniczyli chorzy ≥ 13 r.ż. **Stwierdzono, że populacja z badania *CL301* jest zgodna oraz w pełni reprezentatywna dla populacji docelowej i umożliwia uogólniania wniosków z badania klinicznego na populację docelową.**

Badania kliniczne *CL201* i *CL205* oraz badania obserwacyjne stanowią uzupełnienie analizy, ponieważ nie zawierają porównania z komparatorem. Badanie *CL201* prezentuje wyniki dla dzieci w wieku od 5 do ≤ 12 r.ż. a badanie *CL205* dla dzieci w wieku od 1 do < 5 r.ż. Do badań włączano chorych z potwierdzoną mutacją PHEX, a średnie nasilenie krzywicy wg RSS wyniosło 1,92 w badaniu *CL201* oraz 2,92 w badaniu *CL205*. W związku z powyższym średnie nasilenie krzywicy w badaniu *CL201* było nieco niższe niż w populacji docelowej, a w badaniu

CL205 wyższe. Z kolei w badaniach obserwacyjnych uczestniczyli chorzy w wieku do 18. r.ż. o szerokim spektrum nasilenia krzywicy tj. od łagodnego do ciężkiego.

Ze względu na różnice w metodyce badań oraz charakterystyce populacji stwierdzono, że nie jest możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników. W związku z powyższym odstąpiono od oceny homogeniczności badań.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.8.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
XLH w populacji dzieci i młodzieży							
CL301 (Imel 2019, Padidela 2021)	RCT, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	64 tyg.	Dzieci z XLH z radiologicznie potwierdzoną chorobą kości w wieku 1-12 lat.	Grupa BUR: N=29 Grupa TK: N=32	BUR w dawce początkowej 0,8 mg/kg Q2W. Dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W na podstawie stężenia fosforu. ⁶	Terapia konwencjonalna (TK): fosfor + aktywna witamina D Zalecane dawki: <u>Doustny fosfor:</u> 20-60 mg/kg na dobę w 3.-5. dawkach; <u>Witamina D</u> (1-3 razy dziennie): • alfakalcydol: 40-60 ng/kg dziennie lub • kalcytriol 20-30 ng/kg dziennie.
CL201 (Carpenter 2018, Linglart 2022)	RCT, otwarte, fazy II, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIA	Jadad: 3/5	<u>I etap:</u> 64 tyg. BUR Q2W vs BUR Q4W <u>II etap – przedłużenie badania:</u> 66. – 160. tyg.	Dzieci z XLH z radiologicznie potwierdzoną chorobą kości w wieku 5-12 lat.	Grupa BUR Q2W: N=26 Grupa BUR Q4W: N=26	Początkowe dawki BUR wynosiły 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg lub 0,3 mg/kg w schemacie Q2W . Następnie dawka BUR była dostosowywana w celu utrzymania stężenia fosforanu w surowicy na czczo	Początkowe dawki BUR wynosiły 0,2 mg/kg, 0,4 mg/kg lub 0,6 mg/kg w schemacie Q4W . Następnie dawka BUR była dostosowywana w celu utrzymania stężenia fosforanu

⁶ Dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W jeśli zostały spełnione następujące kryteria: 1) 2 kolejne pomiary stężenia fosforu w surowicy poniżej normy (<1,03 mmol/l (3,2 mg/dl)), 2) fosfor w surowicy wzrósł o ≤0,5 mg/dl od wartości początkowej **oraz** 3) chory nie opuścił dawki leki, która może odpowiadać za obniżenie stężenia fosforu w surowicy.

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d ⁷		BUR Q2W → Q2W vs BUR Q4W → Q2W			w zakresie wartości docelowych 3,5-5,0 mg/dl (1,13-1,62 mmol/l).	w surowicy na czczo w zakresie wartości docelowych 3,5-5,0 mg/dl (1,13-1,62 mmol/l). ⁸
<i>CL205 (Whyte 2019)</i>	Eksperymentalne, fazy II, jednoramienne, wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 6/8	160 tyg.	Dzieci z XLH z radiologicznie potwierdzoną chorobą kości w wieku 1-5 lat.	Grupa BUR: N=13	BUR w dawce początkowej 0,8 mg/kg Q2W. Dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W na podstawie stężenia fosforu. ⁹	Brak grupy kontrolnej.
<i>Ewert 2023</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: n/o (brak badań)	NICE: 7/8	12 miesięcy	Dzieci i młodzież w wieku 0-18 r.ż. z XLH.	Grupa BUR: N=93	BUR w dawce początkowej 0,4 mg/kg m.c. Q2W (0,8 mg/kg m.c. po październiku 2019 r. zgodnie ze zaktualizowaną rekomendacją EMA).	Brak grupy kontrolnej.

⁷ W badaniu testowano czy zmiana względem wartości początkowych dla I. rzędowego PK (poprawa krzywicy wg RSS) była istotna statystycznie.

Dla porównania grupy Q2W vs Q4W nie testowano hipotez statystycznych.

⁸ W raporcie uwzględniono wyniki dla grupy Q2W. Odstąpiono od ekstrakcji wyników dla chorych leczonych dawką Q4W, ponieważ nie jest to dawkowanie zgodne z standardowym schematem leczenia wg ChPL Crysvita®. W przypadku przedłużenia badania ekstrahowano wyniki dla grupy leczonej standardowym schematem przez cały okres badania Q2W → Q2W.

⁹ Dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W jeśli zostały spełnione następujące kryteria: 1) 2 kolejne pomiary stężenia fosforu w surowicy poniżej normy (<1,03 mmol/l (3,2 mg/dl)) 2) fosfor w surowicy wzrósł o ≤0,5 mg/dl od wartości początkowej **oraz** 3) chory nie opuścił dawki leki, która może odpowiadać za obniżenie stężenia fosforu w surowicy.

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	jednoramiennych, obserwacyjnych w klasyfikacji AOTMiT); Podejście do testowanej hipotezy: n/d					Stopniowo zwiększano dawkę BUR o 0,4 mg/kg masy ciała w celu podwyższenia stężenia fosforanów w surowicy na czczo do dolnej granicy normy dla wieku.	
<i>Walker 2023</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne, jednoośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: n/o (brak badań jednoramiennych, obserwacyjnych w klasyfikacji AOTMiT); Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 6/8	Czas leczenia (mediana): 3,3 (2,6; 3,7) lat	Dzieci i młodzież (< 18 r.ż.) z XLH.	Grupa BUR: N=55	BUR w dawce dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia fosforu na poziomie dolnej granicy normy (0,8-2 mg/kg), podawany w sposób podskórny Q2W	Brak grupy kontrolnej.
<i>Brener 2022</i>	Obserwacyjne, prospektywne, <i>case-control</i> ; jednoośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIC	Skala NOS: wersja dla badań kohortowych; Dobór próby: **** Porównywalność: * Punkt końcowy: *	3 lata	Dzieci i młodzież z XLH w okresie wzrostu.	Grupa BUR: N=10 Zdrowa kohorta: N=10	BUR w dawce początkowej 0,8 mg/kg Q2W. Dawkę zwiększano w zakresie 0,8-2,0 mg/kg Q2W do osiągnięcia stężenia fosforu na	Zdrowa kohorta. ¹¹

¹¹ W raporcie nie uwzględniono zdrowych chorych, a jedynie wyniki dla BUR.

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d ¹⁰					poziomie dolnej granicy normy.	
<i>Ertl 2022</i>	Obserwacyjne, prospektywne, jednoośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIIB Podejście do testowania hipotezy: b/d	Skala NOS: wersja dla badań kohortowych ; Dobór próby: ****; Porównywalność: * ; Punkt końcowy: **	12 mies.	Dzieci i młodzież z XLH w wieku 1,9-15,6 w momencie rozpoczęcia leczenia BUR.	Grupa BUR: N=23	BUR: dokładne dawkowanie nie zostało podane przez autorów badania	W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono grupy kontrolnej, z uwagi na brak spełnienia kryterium włączenia dla komparatora.
<i>Gadion 2022</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowania hipotezy: b/d	Skala NOS: wersja dla badań kohortowych; Dobór próby: ****; Porównywalność: * ; Punkt końcowy: **	12 mies.	Dzieci i młodzież (<18 r.ż.) z XLH i okresem obserwacji stomatologicznej ≥ 1 rok.	Grupa BUR: N=33 (w tym TK→ BUR: N=19) Grupa TK: N=38	BUR w dawce (0,4-2 mg/kg m.c.) dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia fosforu >1,2 mmol/l (>3,7 mg/dl), podawany podskórnie Q2W .	Terapia konwencjonalna analogami witaminy D i suplementami fosforanów
<i>Paloian 2022</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: n/o ¹²	NICE: 4/8	24 mies. ¹³	Chorzy z XHL w wieku 1-18 r.ż. ¹⁴	Grupa BUR: N=12	BUR w dawce początkowej 0,8 mg/kg Q2W u chorych <18 r.ż. BUR w dawce początkowej 1,0 mg/kg Q4W u chorych ≥18 r.ż.	Brak grupy kontrolnej.

¹⁰ W opisie analizy statystycznej nie określono, aby w badaniu testowano hipotezę statystyczną.

¹² Brak badań jednoramiennych, obserwacyjnych w klasyfikacji AOTMiT.

¹³ Okres obserwacji do oceny parametrów biochemicznych wyniósł 12 mies., dla części punktów końcowych nie wskazano okresu obserwacji.

¹⁴ 1 chory włączony do badania miał 18 lat, pozostali chorzy byli wieku 1-17 lat.

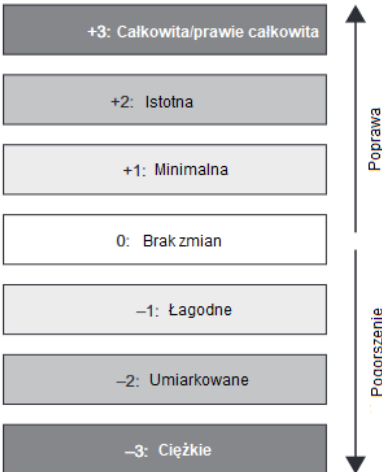
Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d					Decyzję o zwiększeniu dawki BUR w odpowiedzi na utrzymujące się niskie stężenie fosforanów w surowicy podejmował zespół medyczny i chory/rodzina. Dawkę zwiększano zgodnie z ChPL.	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w Rozdziale 3.7.

Poniżej przedstawiono opis skali stosowanych w badaniach dla burosumabu oraz zestawienie definicji, interpretacji i istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Opis skali zastosowanych w badaniach dla burosumabu

Skala	Opis skali stosowanych w badaniu
Ocena krzywicy	
RGI-C	<p>Specjalna wersja skali RGI-C została opracowana dla XLH w celu oceny zmian w nieprawidłowościach związanych z krzywicą w obrębie nadgarstka, kolan oraz związanych z szpotawością/koślawością kości udowej, piszczelowej i strzałkowej. Ta wersja skali została wykorzystana w badaniach klinicznych dla burosumabu jako dodatkowa skala obok RSS [Lim 2021].</p> <p>RGI-C wykorzystuje 7-punktową skalę do oceny poprawy w zakresie krzywicy w oparciu o RTG, które wykonuje się przed i po leczeniu. Wyniki mieszczą się w zakresie od -3 (oznacza ciężkie pogorszenie krzywicy) do +3 (oznacza całkowite wyleczenie z krzywicy) [Lim 2021].</p> 
RSS	<p>Skala ciężkości krzywicy (RSS) to 10-punktowy, radiograficzny system punktowy do oceny ciężkości krzywicy żywieniowej w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych w oparciu o stopień postrzępienia przynasad, wklęsłość i odsetek płytki wzrostu dotkniętej chorobą [Imel 2019].</p> <p>W skali RSS przypisuje się łączny wynik w zakresie od 0 (brak krzywicy) do 10 (ciężka krzywica) na podstawie sumy uzyskanych wyników.</p>
Ocena mobilności	
6MWT	6MWT jest testem samodzielnym, wykonywanym w celu określenia dystansu jaki chory może przejść po płaskim, twardym podłożu w czasie 6 minut.
Ocena jakości życia	

Skala	Opis skali stosowanych w badaniu
PROMIS	<p>PROMIS to skala służąca do oceny zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego.</p> <p>W badaniu dla burosumabu zastosowano skróconą wersję skali PROMIS, która obejmowała następujące domeny: wpływ bólu na życie chorego, funkcje fizyczne: mobilność oraz zmęczenie. Domeny te utworzono z 3 puli pytań dedykowanych populacji pediatrycznej wg PROMIS.</p> <p>Domena oceniająca ból składa się z 4 pozycji oceniających częstość występowania uciążliwego bólu za pomocą 5-stopniowej skali: nigdy, prawie nigdy, czasami, często i prawie zawsze.</p> <p>Domena funkcje fizyczne: mobilność składa się z 10 pozycji oceniających możliwość wykonania określonych aktywności fizycznych za pomocą 5-stopniowej skali: brak problemu, małe problemy, pewne problemy, duże problemy, niemożliwość wykonania.</p> <p>Domena oceniająca zmęczenie składa się z 8 pozycji oceniających częstość występowania zmęczenia w 5-stopniowej skali: nigdy, prawie nigdy, czasami, często i prawie zawsze.</p>
SF-10	<p>W badaniach dla burosumabu zastosowano walidowany kwestionariusz SF-10 w wersji dedykowanej dzieciom (SF 10 Health Survey for Children) zaprojektowany do oceny zdrowia psychicznego i psychospołecznego. Kwestionariusz zawiera 10 pozycji i jest wypełniany przez opiekuna.</p> <p>Każde pytanie ma 5 możliwych odpowiedzi: doskonała, bardzo dobra, dobra, dostateczna, zła. Ocenia się okres 4 ostatnich tygodni.</p> <p>W oparciu o uzyskane odpowiedzi autorzy badania przedstawili łączny wynik dotyczący zdrowia psychicznego (PHS-10) oraz łączny wynik dotyczący zdrowia psychospołecznego (PSS-10).</p>
POSNA-PODCI	<p>Kwestionariusz POSNA-PODCI wykorzystano do oceny zaburzeń funkcjonowania. Narzędzie to zostało opracowane do oceny stanu funkcjonalnego chorych pediatrycznych i młodzieży z różnymi schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>W badaniu <i>CL201</i> analizowano następujące domeny: sport i funkcjonowanie fizyczne, ból i komfort, funkcjonowanie ogólne. Dla każdej domeny obliczono bezwzględną liczbę punktów, średnią oraz wyniki standaryzowane i normatywne.</p> <p>Wynik został znormalizowany w skali 0-100 pkt, gdzie 0 oznacza najgorszy wynik/najgorszy stan zdrowia, a 100 najlepszy możliwy wynik/najlepszy stan zdrowia.</p>

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Ocena krzywicy	CL301 CL201 CL205	<p style="text-align: center;"><u>Ocena wg RGI-C</u></p> <p>W badaniach oceniano zmianę nasilenia krzywicy wg RGI-C w różnych punktach czasowych (np. w 40 i 64 tyg.) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu CL301 pierwszorządowym punktem końcowym była zmiana wyniku nasilenia krzywicy wg RGI-C w 40. tygodniu.</p> <p>Trzech radiologów dziecięcych niezależnie dokonywało oceny zidentyfikowanych nieprawidłowości szkieletu na początku badania na podstawie RTG kolan i nadgarstków. Następnie radiolodzy określili stopień w jakim nieprawidłowości uległy zmianie (poprawa, brak zmian, pogorszenie) w czasie badania. Radiolodzy byli zaślepieni względem przypisania chorych do grup terapeutycznych oraz czasu leczenia. Konieczna była jedynie znajomość sekwencji RTG.</p> <p>Radiolodzy określali wynik RGI-C dla nadgarstków, dla kolan oraz całkowity wynik RGI-C. Całkowity wynik RGI-C odzwierciedla ogólną zmianę w obrębie kolan i nadgarstków, przy czym ocena kolan i nadgarstków jest wykonywana oddzielnie. Wynik końcowy dla nadgarstków, kolan i całkowitego wyniku wg RGI-C stanowił średnią 3 odczytów wykonanych przez radiologów.</p>	Zmiana dodatnia (wzrost wyniku) świadczy o poprawie krzywicy. Zmiana ujemna (redukcja wyniku) świadczy o pogorszeniu krzywicy.	<p>Skala RGI-C jest istotnie skorelowana z klinicznymi cechami hipofosfatemii oraz skalą RSS [CADTH 2020].</p> <p>Skala ta została określona jako odpowiednie narzędzie do wykazania skuteczności klinicznej u dzieci z XLH [CADTH 2020].</p> <p>W literaturze brak danych o MCID [CADTH 2020].</p>
	Paloian 2022	<p>W badaniu oceniano zmianę wyniku RSS na podstawie najaktualniejszego radiogramu po zastosowaniu BUR względem wartości początkowej. Każdy radiogram został oceniony niezależnie przez 2 lekarzy (radiologa i ortopedę dziecięcego, którzy byli zaślepieni względem przypisania chorych do grup). Uzyskane wyniki zostały uśrednione.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Brener 2022</i>	W badaniu przedstawiono medianę wyniku wg RSS w 2. i 3. roku leczenia BUR.		
	<i>CL301</i> <i>CL201</i> <i>CL205</i>	<p>Ocena wg RSS</p> <p>W badaniach oceniano zmianę nasilenia krzywicy wg RSS w różnych punktach czasowych (np. w 40 i 64 tyg.) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu <i>CL201</i> pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku nasilenia krzywicy wg RSS w 40. i 64. tygodniu.</p> <p>Ocenę przeprowadzał radiolog zaślepiiony na przydział chorych do grup terapeutycznych, czas leczenia oraz sekwencję RTG. Każde zdjęcie było oceniane niezależnie.</p>	<p>Im wyższy całkowity wyniki wg RSS tym cięższa krzywica. RSS=1,5 jest określany jako łagodna postać krzywicy [CADTH 2020].</p> <p>Zmiana ujemna (redukcja wyniku) świadczy o poprawie krzywicy. Zmiana dodatnia (wzrost wyniku) świadczy o pogorszeniu krzywicy.</p>	<p>Wysoka zewnętrzna i wewnętrzna wiarygodność. Skala RSS jest istotnie skorelowana z klinicznymi cechami hipofosfatemii [CADTH 2020].</p> <p>Skala ta została określona jako odpowiednie narzędzie do wykazania skuteczności klinicznej u dzieci z HLX [CADTH 2020].</p> <p>W literaturze brak danych o MCID [CADTH 2020].</p>
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C	<i>CL301</i> <i>CL201</i> <i>CL205</i>	Odpowiedź na leczenie wg RGI-C definiowano jako wynik RGI-C ≥ 2 .		
Inne parametry radiologiczne i parametry stomatologiczne	<i>Brener 2022</i>	<p>W badaniu <i>Brener 2022</i> oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę wieku kości (różnica między wiekiem kostnym a wiekiem chronologicznym¹⁵); • zmianę wieku zębów (różnica między wiekiem zębowym a wiekiem chronologicznym); • stosunek wysokości miazgi do korony; • stosunek szerokości miazgi do korony. <p>Powyższe parametry oceniano w 1. i 3. roku leczenia.</p>	<p>Różnica między wiekiem kostnym a wiekiem chronologicznym wynosząca 0 świadczy o tym, że wiek kostny jest zgodny z wiekiem metrykalnym.</p> <p>Redukcja stosunku wysokości miazgi do korony zęba i stosunku szerokości miazgi do korony zęba świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>U chorych z XLH obserwuje się opóźnienie wieku kości, opóźnienie wieku zębowego oraz zwiększony stosunek wysokości miazgi do korony zęba i zwiększony stosunek szerokości miazgi do korony zęba niż w populacji zdrowej. W związku z powyższym punkty te należy uznać za istotne klinicznie.</p>
	<i>Gadion 2022</i>	W badaniu oceniano:	<p>Im niższa liczba ropni zębowych i zapaleń tkanki</p>	<p>U chorych z XLH występują deficyty w obrębie zębów, które obejmują m.in.: defekty szkliska, ropnie</p>

¹⁵ Odnosi się do aktualnej liczby lat życia chorego.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> liczbę ropni zębowych na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc), średnia (SD); liczbę zapaleń tkanki łącznej w okolicy szczękowo-twarzowej na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc), średnia (SD); próchnicę zębów podczas obserwacji stomatologicznej. 	łącznej tym wyższa skuteczność leczenia.	okołowierzchołkowe i przetoki (zarówno w obrębie zębów mlecznych, jak i stałych), choroby przyzębia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u chorych z XLH należy monitorować obecność ropni zębów lub zapalenia tkanki łącznej szczękowo-twarzowej [Trombetti 2022].
Wysokość	<p>CL301 Paloian 2022 Brener 2022</p>	<p>Długość w pozycji leżącej i wysokość w pozycji stojącej</p> <p>W badaniu CL301 oceniano zmianę długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej.</p> <p>Do oceny długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej zastosowano wskaźnik z-score. W celu obliczenia wskaźnika z-score wykorzystano dane normatywne z US CDC dopasowane do wieku i płci.</p> <p>Pomiary długości i wzrostu wykonywano 3-krotnie podczas jednej wizyty, a następnie uśredniano wynik w celu zmniejszenia błędów.</p> <p>W badaniu Paloian 2022 oceniano zmianę względem wartości początkowej wskaźnika z-score dla wysokości mierzonej w pozycji stojącej.</p> <p>W badaniu Brener 2022 przedstawiono średnią wartość wskaźnika z-score dla wzrostu w 2. i 3. Leczeniu BUR.</p>	Zmiana dodatnia (wzrost wartości z-score) świadczy o wzroście długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej.	U dzieci z XLH główne objawy kliniczne obejmują deformację kończyn dolnych, zmniejszenie tempa wzrostu oraz nieprawidłowy chód [Haffner 2019]. W związku z powyższymi punktami końcowymi związane ze wzrostem, tempem wzrostu oraz mobilnością należy uznać za istotne klinicznie.
	Ertl 2022	<p>Wzrost mierzono podczas wizyt kontrolnych co najmniej 2 razy w roku podczas stosowania konwencjonalnej terapii i co 3 miesiące w trakcie terapii BUR. Do pomiaru wysokości zastosowano stadiometr Harpendena.</p> <p>Parametry analizowano w postaci wskaźnika odchylenia standardowego – SDS, przy zastosowaniu danych referencyjnych WHO.</p> <p>W celu porównania wyniku pojedynczej obserwacji z danymi populacyjnymi oblicza się wskaźnik odchylenia standardowego według następującego wzoru: $(X-M)/SD$, gdzie X to wzrost dziecka w danym wieku, M –</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>średni wzrost dzieci zdrowych w danym wieku, SD – odchylenie standardowe od M.</p> <p>B0 – początek badania, B1 – rok leczenia BUR [Zachurzk-Buczyńska 2003, WHO 2019].</p>		
Tempo wzrostu	CL301	<p>W badaniu CL301 tempo wzrostu analizowano u dzieci, dla których dostępne były dane dotyczące wzrastania przed rozpoczęciem badania. Tempo wzrostu na początku badania wyrażono jako cm/rok i zostało obliczone w oparciu o dane zebrane 1,5 roku przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Tempo wzrostu w 64. tyg. obliczono na podstawie danych początkowych i pomiaru w 64. tyg. Do oceny tempa wzrostu wykorzystano wskaźnik Z-score. W celu obliczenia wskaźnika z-score wykorzystano skalę Tannera dopasowaną do wieku i płci.</p> <p>Do określenia najbliższego wieku referencyjnego podanego w skali Tannera wykorzystano punkt środkowy przedziału wiekowego chorego (np. punkt środkowy przedziału wiekowego dla rozpoczęcia leczenia znajduje się między najwcześniejszym dostępnym pomiarem wzrostu w czasie 1,5 roku poprzedzającego włączenie chorego do badania; punkt środkowy przedziału wiekowego dla 64 tyg. znajduje się między początkiem badania a 64. tyg.). Dzieci w wieku <2,25 lat zostały wykluczone z analizy tempa wzrostu, ponieważ dane dla wieku <2,25 lat nie są dostępne w skali Tannera.</p>		
	CL201 CL205	<p>W badaniach zaprezentowano zmianę tempa wzrostu wyrażoną jako cm/rok oraz wg wskaźnika z-score.</p>		
	Ewert 2023 Walker 2023	<p>W badaniach zaprezentowano ocenę tempa wzrostu wyrażoną jako wskaźnik z-score.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Mobilność	CL301 CL201	Do oceny mobilności wykorzystano 6 Minutowy Test Marszowy (6MWT). W badaniu CL301 mobilność oceniano u chorych w wieku ≥ 5 lat. W badaniach CL301 i CL201 mobilność raportowano jako odsetek względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej, dopasowanych do wieku i płci. W badaniu oceniono zmianę wyniku wg 6WMT względem wartości początkowych.	Im wyższy odsetek (uzyskiwany wynik względem wartości przewidywanych dla populacji normalnej) tym wyższa skuteczność leczenia. Zmiana dodatnia świadczy o skuteczności leczenia.	
Parametry laboratoryjne	CL301 CL201 CL205 Paloian 2022 Brener 2022 Ewert 2023 Walker 2023 Ertl 2022	W badaniach mierzono zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/kostnej fosfatazy alkalicznej, fosforu w surowicy, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}^{16}$ oraz zmianę maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR) względem wartości początkowych. W badaniu CL205 nie oceniono TmP/GFR ze względu na obciążenie związane z pobieraniem próbek w tej populacji. Wydalanie fosforu oceniono za pomocą stosunku fosforu do kreatyniny w moczu. Zmiana stężenia fosforu względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CL205.	Zmiana dodatnia (wzrost stężenia) fosforu, TmP/GFR, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ świadczy o skuteczności leczenia. Zmiana ujemna (redukcja stężenia) fosfatazy alkalicznej świadczy o skuteczności leczenia.	Biochemiczne cechy XLH obejmują m.in. hipofosfatemię wynikającą z utraty fosforu w nerkach oraz zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) [Haffner 2019]. Przewlekła hipofosfatemia prowadzi do krzywicy i osteomalacji tj. 2 głównych patologicznych cech XLH w kościach. W związku z powyższym jednym z celów terapii jest zwiększenie stężenia fosforu w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych [CADTH 2020]. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenia XLH utratę fosforanów w nerkach należy ocenić za pomocą TmP/GFR (maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów) [Haffner 2019]. U chorych z XLH stężenie wapnia w surowicy jest zwykle w dolnym zakresie normy, a wapń w moczu jest niski ze względu na zaburzoną syntezę witaminy D i w konsekwencji zmniejszone wchłanianie wapnia w jelitach. U chorych

¹⁶ Metabolit witaminy D, który odzwierciedla poziom witaminy D w organizmie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				z hiposfatemią poziom krążącej witaminy D (1,25(OH) ₂ D) jest niski lub nieprawidłowy [Haffner 2019]. Biorąc pod uwagę powyższe informacje pomiary stężenia fosforu, ALP/BALP, TmP/GFR i witaminy D należy uznać za parametry istotne klinicznie.
Jakość życia				
PROMIS	CL301	W badaniu oceniono zmianę wyniku względem wartości początkowych w 3 domenach oceniających: ból, funkcjonowanie fizyczne: mobilność, zmęczenie. Kwestionariusz jakości życia został wypełniony przez uczestników badania w wieku ≥5 lat w momencie badania przesiewowego. Analizę jakości życia przeprowadzono u 15 (51,7%) chorych w grupie burosumabu oraz u 20 (62,5%) chorych w grupie terapii konwencjonalnej.	Wyższy wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej ból wskazuje na większy wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie chorego, redukcja wyniku świadczy o poprawie w zakresie wpływu bólu na funkcjonowanie. Wyższy wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej funkcjonowanie fizyczne: mobilność wskazuje na lepszą mobilność, wzrost wyniku świadczy o poprawie mobilności. Wyższy wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej zmęczenie wskazuje na wyższy poziom zmęczenia, redukcja wyniku świadczy o poprawie w zakresie zmęczenia.	Za zmianę istotną klinicznie uznaje się wartość MCID=3 [Padidela 2021].
SF-10	CL301	W badaniu oceniono zmianę całkowitego wyniku dot. zdrowia psychicznego (PHS-10) oraz całkowitego wyniku dot. zdrowia psychospołecznego (PSS-10) względem wartości początkowych. Kwestionariusz jakości życia został wypełniony przez opiekunów wszystkich uczestników badania w wieku ≥5	Wyższy wynik wg SF-10 świadczy o wyższej jakości życia. Zmiana dodatnia będzie oznaczać wzrost jakości życia chorego.	Nie odnaleziono informacji o MCID dla PHS-10 oraz PSS-10.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		lat w momencie badania przesiewowego. Analizę jakości życia przeprowadzono u 15 (51,7%) chorych w grupie burosumabu oraz u 20 (62,5%) chorych w grupie terapii konwencjonalnej.		
POSNA-PODCI	CL201	W badaniu oceniono zmianę całkowitego wyniku wg POSNA-PODCI oraz zmianę wyniku w poszczególnych domenach, tj.: sport i funkcjonowanie fizyczne, ból i komfort, względem wartości początkowych.	Wyższy wynik wg POSNA-PODCI świadczy o lepszym funkcjonowaniu oraz mniejszym bólu. Zmiana dodatnia oznacza wzrost jakości życia chorego.	W literaturze brak danych o MCID [CADTH 2020].
Profil bezpieczeństwa				
Parametry laboratoryjne	CL301 CL201	W celu monitorowania bezpieczeństwa stosowania burosumabu zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia i parathormonu. W badaniach CL301 i CL201 analizowano stężenie wapnia w surowicy, 24-godzinne wydalanie wapnia oraz stężenie nienaruszonego parathormonu (iPTH).	Wartości prawidłowe świadczą o bezpieczeństwie terapii.	W celu monitorowania bezpieczeństwa stosowania burosumabu zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia i parathormonu. Punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Bezpieczeństwo	CL205 Paloian 2022 Ewert 2023 Walker 2023 Ertl 2022	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC ¹⁷ , tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

¹⁷ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 	<p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- publikacje EMA [EMA 2019, EMA 2020a, EMA 2020b, ChPL Crysvita®];
- wpis w bazie ADRReports [ADR 2023];
- publikację FDA [FDA 2020];
- rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2023].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy opisujące badania zakończone (nieopublikowane w formie pełnych teksów), eksperymentalne i jednoramienne. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (PK, MJ) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Crysvita®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.10).
- punkty końcowe ekstrahowane z głównych badań dla populacji pediatrycznej tj. CL301, CL205 i CL201, które były podstawą oceny BUR przez Europejską Agencję Leków, zaprezentowano poniżej.

Tabela 5.
Punkty końcowe uwzględnione w analizie na podstawie badań CL301, CL201 i CL205

Punkt końcowy	Badanie CL301	Badanie CL201	Badanie CL205
Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C	✓ (pierwszorzędowy)	✓	✓
Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RSS	✓	✓(pierwszorzędowy)	✓
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C (RGI-C ≥2)	✓	✓	✓
Zmiana wysokości	✓	✓	✓
Zmiana tempa wzrostu	✓	✓	✓
Zmiana stężenia fosforu	✓	✓	✓(pierwszorzędowy)
Zmiana stężenia TmP/GFR	✓	✓	Nie raportowano*
Zmiana stężenia 1,25(OH) ₂ D	✓	✓	✓
Zmiana stężenia ALP	✓	✓	✓
Mobilność wg 6MWT	✓	✓	Nie raportowano
Zmiana wyniku wg POSNA-PODCI	Nie raportowano	✓	Nie raportowano
Zmiana wyniku wg PROMIS	✓	Nie raportowano	Nie raportowano
Zmiana wyniku wg SF-10	✓	Nie raportowano	Nie raportowano
Bezpieczeństwo terapii	✓	✓	✓

*W badaniu CL205 nie oceniono maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR) ze względu na obciążenie związane z pobieraniem próbek w tej populacji. Wydalanie fosforu oceniono za pomocą stosunku fosforu do kreatyniny w moczu

- z badania CL301 uwzględniono wyniki dla 2 okresów obserwacji – tj. 40 i 64 tygodni;

- dla zmiennych dychotomicznych z badania *CL301* przedstawiono wartość parametru OR wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru RD ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy. Jedynie w przypadku braku parametru względnych dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów tj. RD, OR, NNT wykorzystując program RevMan 5.3 (miało to miejsce w przypadku oceny bezpieczeństwa);
- z badania *CL201* do tabel wynikowych ekstrahowano wyniki dla grupy leczonej dawką BUR podawaną co 2 tyg. (Q2W). Odstąpiono od ekstrakcji wyników dla chorych leczonych dawką podawaną co 4 tyg. (Q4W), ponieważ nie jest to dawkowanie zgodne z standardowym schematem leczenia wg *ChPL Crysvita*®. W badaniu *CL201* w ramach przedłużenia badania chorzy z grupy Q4W w 64 tyg. rozpoczęli leczenie dawką Q2W (Q4W → Q2W), a chorzy z grupy Q2W kontynuowali leczenie (Q2W → Q2W). Również w tym przypadku do tabel wynikowych ekstrahowano wyłącznie wyniki dla dawkowania Q2W → Q2W. Odstąpiono od ekstrakcji wyników przedstawionych łącznie dla dawki Q2W i Q4W.
- dla części punktów końcowych np. średniej zmiany stężenia fosforu nie przedstawiono wartości liczbowej dla zmiany względem wartości początkowej, a jedynie wykres ilustrujący średnie stężenie w czasie badania. W tym przypadku odstąpiono od odczytywania danych z wykresów ze względu na ryzyko błędu odczytu. Przedstawiono jednak ogólne wnioski autorów oraz (o ile podano) informację czy różnica względem wartości początkowych dla danego punktu czasowego była istotna statystycznie.
- publikację główną do badania *CL201* stanowiła publikacja *Carpenter 2018*. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (160 tyg.) uzupełniono na podstawie publikacji *Linglart 2022*. Dodatkowo dane długookresowe dla rozpatrywanych punktów końcowych (Tabela 5) uzupełniono o dokument *EMA 2020a*;
- publikację główną do badania *CL205* stanowiła publikacja *Whyte 2019*. Dane długookresowe dla rozpatrywanych punktów końcowych (Tabela 5) uzupełniono o dokument *EMA 2019*;
- zgodnie z informacją wskazaną w badaniu *Walker 2023* przyjęto, że wszystkie zmienne ciągłe są wyrażone w postaci mediany;
- wyniki dla podgrup przedstawiono w Załączniku 11.1.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 1.1.

W badaniach *CL301* i *CL201* ze względu na losowy przydział chorych do grup za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ryzyko wynikające z selekcji określono jako niskie. Badania *CL301* i *CL201* były badaniami otwartymi, dlatego ryzyko związane ze znajomością interwencji określono jako wysokie.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych w otwartych badaniach *CL301* i *CL201* określono jako niejasne. Wynika to z faktu, że część punktów końcowych może być szczególnie narażona na stronniczość, a mianowicie subiektywne punkty końcowe (takie jak HRQoL) lub zdarzenia niepożądane. Należy jednak zauważyć, że kluczowe punkty końcowe jakimi była ocena krzywicy wg RSS i RGI-C została przeprowadzona przez radiologów, którzy nie znali tożsamości chorego, statusu leczenia i czasu wykonania radiogramów, dlatego jest obarczona niskim ryzykiem stronniczości.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem i raportowaniem określono jako niskie we wszystkich badaniach. W badaniach *CL301* oraz *CL201* nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań CL301 i CL201 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie CL301	Badanie CL201
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Tak; losowy przydział chorych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej BUR i TK, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS) i blokowej randomizacji (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją według stopnia nasilenia krzywicy (ogólny wynik RSS $\leq 2,5$ vs $>2,5$), wieku (<5 vs ≥ 5 lat) i regionu (Japonia vs reszta świata). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Tak; losowy przydział chorych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej BUR co 2 tygodnie (Q2W) oraz do grupy przyjmującej BUR co 4 tygodnie (Q4W) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS) i stratyfikacji wg płci Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację zaimplementowano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Randomizację zaimplementowano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chory i badacz nie byli zaślepieni. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.	Chory i badacz nie byli zaślepieni. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ze względu na znajomość interwencji ocena subiektywnych punktów końcowych (takich jak HRQoL) lub zdarzeń niepożądanych może być obciążona ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei ocena krzywicy wg RSS i RGI-C została przeprowadzona przez radiologów, którzy nie znali tożsamości chorego, statusu leczenia i czasu wykonania radiogramów, dlatego jest obciążona niskim ryzykiem stronniczości. Ocena ryzyka błędu: niejasne ryzyko błędu.	Ze względu na znajomość interwencji ocena subiektywnych punktów końcowych (takich jak HRQoL) lub zdarzeń niepożądanych może być obciążona ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei ocena krzywicy wg RSS i RGI-C została przeprowadzona przez radiologów, którzy nie znali tożsamości chorego, statusu leczenia i czasu wykonania radiogramów, dlatego jest obciążona niskim ryzykiem stronniczości. Ocena ryzyka błędu: niejasne ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Badanie CL301	Badanie CL201
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

4. Skuteczność burosumabu w populacji pediatrycznej

4.1. CL301

Na podstawie randomizowanego badania *CL301* w populacji pediatrycznej z XLH przeprowadzono ocenę skuteczności burosumabu względem terapii konwencjonalnej (TK), na którą składały się doustny fosfor oraz aktywna witamina D.

Ocenę skuteczność przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ocena krzywicy wg RGI-C i RSS;
- długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej;
- tempo wzrostu;
- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- mobilność wg 6MWT;
- ocena bólu, funkcjonowania i zmęczenia;
- ocena jakości życia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Ocena krzywicy wg RGI-C i RSS

Chorzy z XLH charakteryzują się różnym spektrum nasilenia krzywicy związanym z różnym stopniem zaburzeń metabolicznych fosforu oraz stopniem wcześniejszego leczenia. W celu określenia spektrum nieprawidłowości związanych z krzywicą w badaniu *CL301* zastosowane ocenę radiologiczną opartą na 2 różnych skalach tj. RGI-C oraz RSS.

4.1.1.1. Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS

Wyniki **pierwszorzędowego** punktu końcowego, który zdefiniowano jako średnią zmianę całkowitego wyniku **RGI-C** w 40 tyg. względem wartości początkowych, świadczą o **istotnej statystycznie** większej poprawie krzywicy w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=1,9$ [SE: 0,1] vs $LSM_{TK}=0,8$ [SE: 0,1], $LSMD=1,1$ [95% CI: 0,8; 1,5], $p < 0,0001$).

W 64. tygodniu w obydwu grupach obserwowano utrzymywanie się poprawy krzywicy wg całkowitego wyniku **RGI-C**, przy czym poprawa w grupie BUR utrzymywała się na znacznie wyższym poziomie niż poprawa w grupie TK, a różnica między grupami była istotna statystycznie ($LSM_{BUR}=2,1$ [SE: 0,1] vs $LSM_{TK}=1,0$ [SE: 0,1], $LSMD=1,0$ [95% CI: 0,7; 1,3], $p < 0,0001$).

Poprawa krzywicy wg całkowitego wyniku **RSS** w 40 tyg. względem wartości początkowych była prawie 3-krotnie wyższa w grupie BUR w porównaniu z grupą TK. Różnica między grupami była istotna statystycznie ($LSM_{BUR}=-2,0$ [SE: 0,1] vs $LSM_{TK}=-0,7$ [SE: 0,1], $LSMD=-1,3$ [95% CI: -1,7; -0,9], $p < 0,0001$).

W 64. tygodniu poprawa krzywicy wg całkowitego wyniku **RSS** w grupie kontrolnej i badanej utrzymała się, przy czym w grupie BUR nadal obserwowano znacznie większą poprawę. Różnica między grupami była istotna statystycznie ($LSM_{BUR}=-2,2$ [SE: 0,1] vs $LSM_{TK}=-1,0$ [SE: 0,2], $LSMD=-1,2$ [95% CI: -1,6; -0,8], $p < 0,0001$).

Oceny krzywicy wg RGI-C oraz RSS dla kolan i oddzielnie dla nadgarstków wskazują na zbliżoną poprawę w grupie burosumabu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS względem wartości początkowych na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Całkowity wynik wg RGI-C [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg. – pierzszorzędowy punkt końcowy	1,9 (0,1)	29	0,8 (0,1)	32	1,1 (0,8; 1,5)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	2,1 (0,1)	29	1,0 (0,1)	32	1,0 (0,7; 1,3)	TAK; p <0,0001
RGI-C – ocena kolan [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	1,8 (0,1)	29	0,7 (0,1)	32	1,1 (0,8; 1,4)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	2,0 (0,1)	29	1,0 (0,1)	32	1,0 (0,7; 1,3)	TAK; p <0,0001
RGI-C – ocena nadgarstków [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	2,1 (0,1)	29	0,8 (0,2)	32	1,3 (0,9; 1,7)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	2,1 (0,1)	29	1,0 (0,1)	32	1,2 (0,8; 1,5)	TAK; p <0,0001
RGI-C – zniekształcenie kończyny dolnej [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	1,3 (0,2)	29	0,3 (0,1)	32	1,0 (0,6; 1,4)	TAK; p <0,0001
Całkowity wynik wg RSS [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	-2,0 (0,1)	29	-0,7 (0,1)	32	-1,3 (-1,7; -0,9)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	-2,2 (0,1)	29	-1,0 (0,2)	32	-1,2 (-1,6; -0,8)	TAK; p <0,0001
RSS – ocena kolan [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	-1,1 (0,1)	29	-0,4 (0,1)	32	-0,7 (-0,9; -0,5)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	-1,1 (0,1)	29	-0,5 (0,1)	32	-0,6 (-0,8; -0,4)	TAK; p <0,0001
RSS – ocena nadgarstków [pkt]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	-1,0 (0,1)	29	-0,3 (0,1)	32	-0,7 (-1,0; -0,4)	TAK; p <0,0001

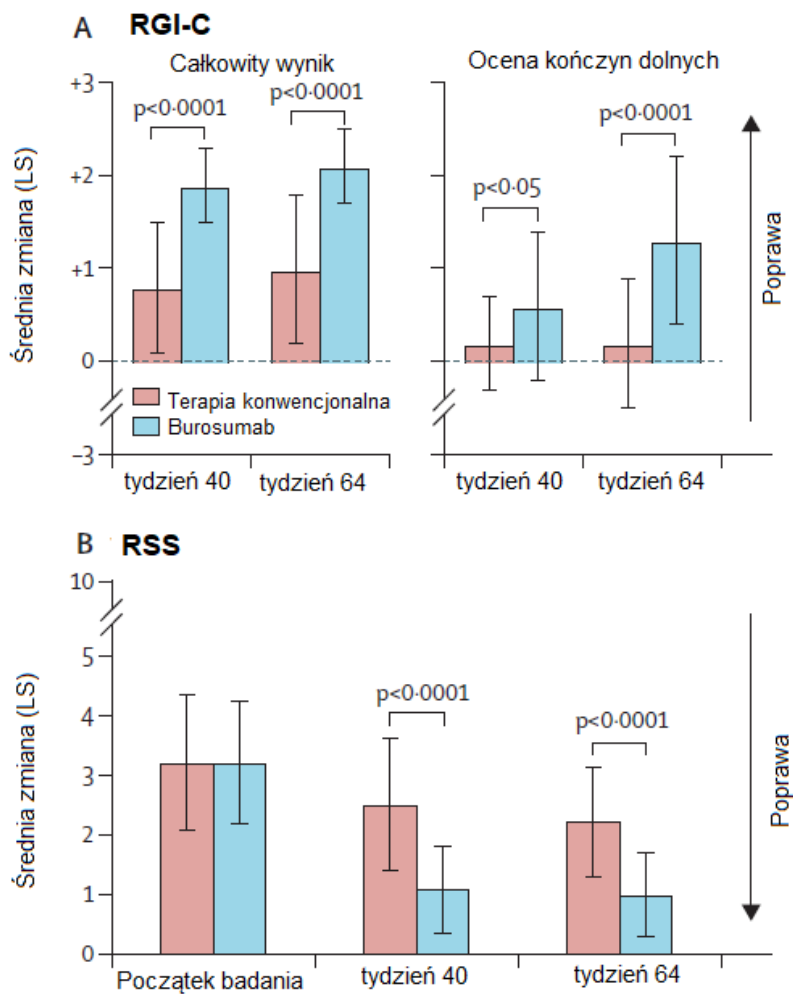
Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	64 tyg.	-1,1 (0,1)	29	-0,5 (0,1)	32	-0,7 (-0,9; -0,4)	TAK; p <0,0001

Skala RGI-C –zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawą krzywicy.

Skala RSS - zmiana ujemna względem wartości początkowych oznacza poprawą krzywicy.

Rysunek 2.

Średnia zmiana (obliczona metodą LS) nasilenia krzywicy wg (A) skali RGI-C oraz (B) skali RSS względem wartości początkowych na podstawie badania CL301



Źródło: Imel 2019

4.1.1.2. Odpowiedź na leczenie wg RGI-C

W badaniu oceniono częstość odpowiedzi na leczenie wg RGI-C, które definiowano jako całkowity wynik wg RGI-C ≥ 2 . Częstość odpowiedzi na leczenie w 40 tyg. w grupie BUR była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą TK (72,4% vs 6,3%). W 64. tyg. częstość odpowiedzi na leczenie wg RGI-C wzrosła do 86,2% w grupie BUR oraz do 18,8% w grupie TK. Różnica między grupami była istotna statystycznie

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C (całkowity wynik wg RGI-C ≥ 2)							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	21 (72,4)	29	2 (6,3)	32	39 (7; 212)	TAK; p < 0,0001
	64 tyg.	25 (86,2)	29	6 (18,8)	32	34 (6; 206)	TAK; p = 0,0002

4.1.2. Długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej

W 64. tyg. wzrost długości w pozycji leżącej lub wysokości w pozycji stojącej wg wskaźnika z-score względem wartości początkowych był istotnie statystycznie większy w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=0,17$ [SE: 0,07] vs $LSM_{TK}=0,02$ [SE: 0,04], $LSMD=0,14$ [95% CI: 0,0; 0,29], p=0,0490).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

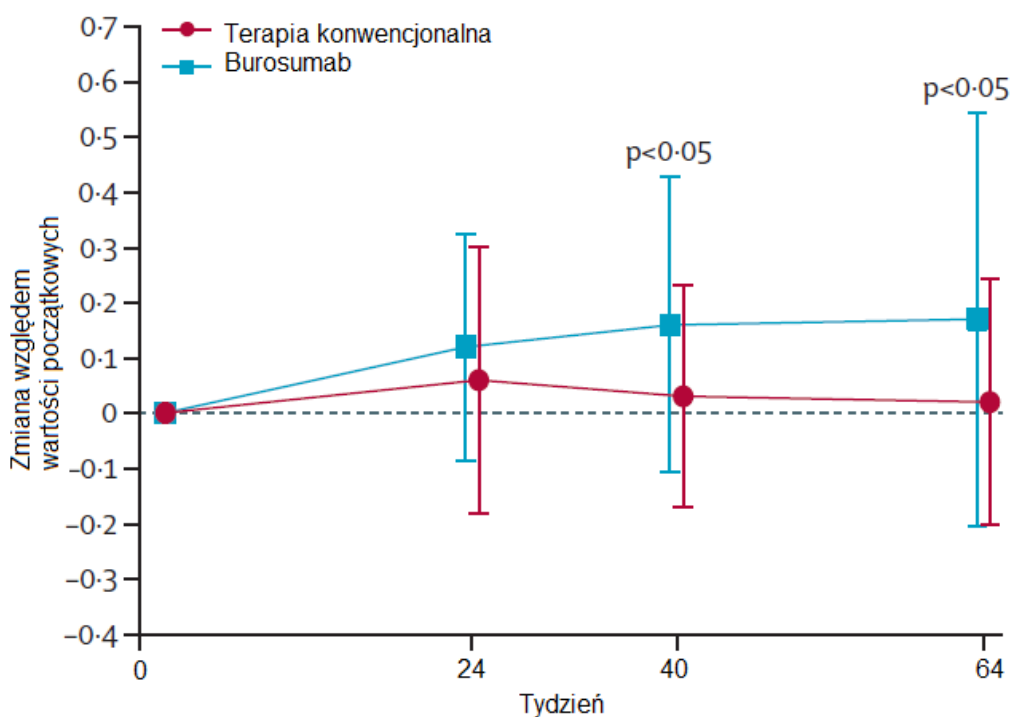
Tabela 10.
Zmiana długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej względem wartości początkowych na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej, wskaźnik z-score ^a							
CL30 (Imel 2019)	64 tyg.	0,17 (0,07)	29	0,02 (0,04)	32	0,14 (0,0; 0,29)	TAK; p=0,0490

^a Wzrost wartości z-score świadczy o wzroście długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej. Wskaźnik z-score jest miarą ile standardowych odchyłeń poniżej lub powyżej danej populacji jest wynik. W celu obliczenia wskaźnika z-score wykorzystano dane normatywne z US CDC (ang. ang. US Centers for Disease Control and Prevention - Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób) dopasowane do wieku i płci.

Rysunek 3.

Zmiana długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej względem wartości początkowych na podstawie badania CL301



Źródło: Imel 2019

Zmiana wyrażona jako średnia (SD)

4.1.3. Tempo wzrostu

W 64 tyg. średnia zmiana wskaźnika z-score dla tempa wzrostu była wyższa w grupie BUR w porównaniu z grupa TK (0,34 [SE: 0,31] vs -0,75 [SE:0,19]). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmiana tempa wzrostu na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		MD ^b (95% CI)	IS
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Tempo wzrostu, wskaźnik z-score^a							
CL301 (Imel 2019)	Wartość początkowa	-1,37 (0,28)	22	-0,96 (0,29)	22	-0,41 (b/d)	b/d
	40 tyg.	0,53 (0,38)	22	-0,37 (0,28)	22	0,9 (b/d)	b/d
	64 tyg.	0,34 (0,31)	22	-0,75 (0,19)	22	1,09 (b/d)	TAK; 0,0047
Tempo wzrostu [cm/rok]							
CL301 (Imel 2019)	Wartość początkowa	6,52 (0,79)	26	6,40 (0,47)	26	b/d	b/d
	40 tyg.	7,03 (0,40)	26	6,27 (0,26)	26	b/d	b/d
	64 tyg.	6,65 (0,29)	26	5,94 (0,22)	26	b/d	b/d

^a Wzrost wartości z-score świadczy o wzroście tempa wzrostu. Wskaźnik z-score jest miarą ile standardowych odchyłeń poniżej lub powyżej danej populacji jest wynik. W celu obliczenia wskaźnika z-score wykorzystano skalę Tannera dopasowaną do wieku i płci.

^b obliczono samodzielnie

4.1.4. Homeostaza fosforanów

W badaniu mierzono zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej, fosforu w surowicy, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D oraz zmianę maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów wyrażonej jako TmP/GFR.

4.1.4.1. Stężenie fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D i wskaźnik TmP/GFR

Biochemiczne cechy XLH obejmują m.in. hipofosfatemię oraz zmniejszony poziom witaminy D. Pożądanym efektem leczenia XLH jest podwyższenie poziomu fosforu oraz witaminy D do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych. Utratę fosforanów ocenia się również za pomocą wskaźnika TmP/GFR (maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów).

Należy podkreślić, że wzrost stężenia **fosforanów** w 40. i 64. tygodniu względem wartości początkowych był minimalny w grupie TK, a w grupie BUR wzrósł do dolnej granicy normy podczas pierwszej oceny (dane przedstawione na Rysunek 4).

Wzrost **stężenia fosforu** w surowicy w 40. tyg. względem początku badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (LSM_{BUR}=0,29 mmol/l [SE: 0,03] vs LSM_{TK}=0,06 mmol/l [SE: 0,02], p <0,0001). Wyższą skuteczność w zakresie wzrostu stężenia fosforu w grupie BUR obserwowano również w 64 tyg. (LSM_{BUR}=0,29 mmol/l [SE: 0,03] vs LSM_{TK}=0,07 mmol/l [SE: 0,02], p <0,0001). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W grupie TK obserwowano minimalną, średnią zmianę wskaźnika **TmP/GFR** w 40 tyg. względem początku badania (LSM_{TK}=-0,05 mmol/l [SE: 0,02]). Z kolei w grupie BUR odnotowano LSM_{BUR}=0,38 mmol/l [SE: 0,04]. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść burosumabu. W 64. tyg. podwyższona wartość wskaźnika TmP/GFR w grupie BUR utrzymywało się, a w grupie TK nadal pozostawało na niskim poziomie. Różnica między grupami w 64. tyg. również była istotna statystycznie na korzyść burosumabu.

Średnia zmiana stężenia **1,25(OH)₂D** w 40. tyg. względem wartości początkowych wyniosła w grupie BUR – LSM_{BUR}=71 pmol/l [SE: 9], a w grupie TK – LSM_{TK}=45 pmol/l [SE: 9]. W tyg. 64 wartości te wyniosły odpowiednio LSM_{BUR}=24 pmol/l [SE: 5] oraz LSM_{TK}=3 pmol/l [SE: 7]. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 12.

Zmiana stężenia fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D i wartości wskaźnika TmP/GFR, względem wartości początkowych na podstawie badania CL301

Badanie	OBS	BUR		TK		LSMD ^b (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mmol/l]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	0,29 (0,03)	29	0,06 (0,02)	32	0,23 (b/d)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	0,29 (0,03)	29	0,07 (0,02)	32	0,22 (b/d)	TAK; p <0,0001
Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR^a [mmol/l]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	0,38 (0,04)	b/d	-0,05 (0,02)	b/d	0,43 (b/d)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	0,37 (0,04)	b/d	-0,03 (0,02)	b/d	0,4 (b/d)	TAK; p <0,0001
Zmiana stężenia 1,25(OH)₂D [pmol/l]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	71 (9)	29	45 (9)	32	26 (b/d)	b/d
	64 tyg.	24 (5)	29	3 (7)	32	21 (b/d)	b/d
Zmiana stężenia 25(OH)D^c [nmol/l]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	-7,45 (4,48)	29	-2,05 (3,85)	32	-5,4 (b/d)	b/d
	64 tyg.	1,10 (7,03)	29	2,50 (4,85)	32	-1,4 (b/d)	b/d

Wzrost stężenia fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D oraz wartości wskaźnika TmP/GFR świadczy o skuteczności leczenia

^a Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania ze względu na trudność w pobraniu próbek moczu u młodszych dzieci liczba chorych objętych oceną TmP/GFR zawierała się w zakresie 27-30 dla terapii konwencjonalnej i 22-23 dla burosumabu.

^b obliczono samodzielnie

^c wartości parametrów to średnia (SE)

Tabela 13.

Zmiana stężenia fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D i wartości wskaźnika TmP/GFR, względem wartości początkowych na podstawie badania CL301

Badanie	OBS	BUR		TK		LSMD ^b (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	0,92 (0,08)	29	0,20 (0,06)	32	0,72 (b/d)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	0,91 (0,08)	29	0,21 (0,06)	32	0,7 (b/d)	TAK; p <0,0001
Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR^a [mg/dl]							

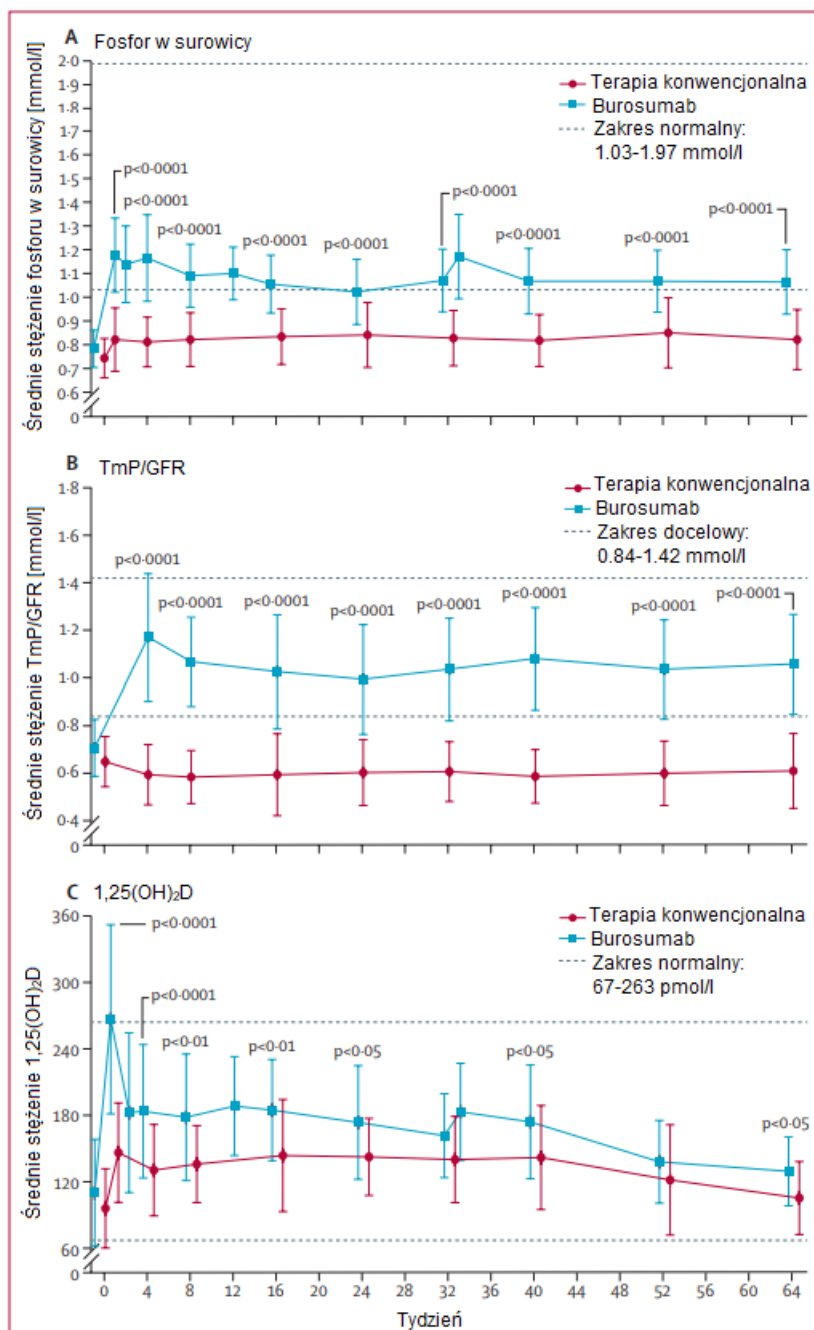
Badanie	OBS	BUR		TK		LSMD ^b (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	1,19 (0,11)	b/d	-0,16 (0,05)	b/d	1,35 (b/d)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	1,16 (0,13)	b/d	-0,09 (0,07)	b/d	1,25 (b/d)	TAK; p <0,0001
Zmiana stężenia 1,25(OH) ₂ D [pg/ml]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	30 (4)	29	18 (4)	32	12 (b/d)	b/d
	64 tyg.	10 (2)	29	1 (3)	32	9 (b/d)	b/d
Zmiana stężenia 25(OH)D [ng/ml]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	-2,98 (1,79)	29	-0,82 (1,54)	32	b/d	b/d
	64 tyg.	0,44 (2,81)	29	1,00 (1,94)	32	b/d	b/d

Wzrost stężenia fosforu, TmP/GFR, 1,25(OH)₂D w surowicy świadczy o skuteczności leczenia

^a Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania ze względu na trudność w pobraniu próbek moczu u młodszych dzieci liczba chorych objętych oceną TmP/GFR zawierała się w zakresie 27-30 dla terapii konwencjonalnej i 22-23 dla burosumabu.

^b obliczono samodzielnie

Rysunek 4.
Stężenie fosforu, 1,25(OH)₂D i wartości wskaźnika TmP/GFR na podstawie badania CL301



Źródło: Imel 2019

Dane wyrażone jako średnia (SD). Niektóre wartości są nieznacznie przesunięte w stosunku do rzeczywistego tygodnia leczenia, co pozwoliło na uniknięcie nakładania się słupków błędów. Wartość p dotyczy porównania średniej zmiany (LSM) względem wartości początkowej między grupami (przy użyciu uogólnionego modelu równania estymacji). Ocenę w tygodniach 2, 12 i 33 przeprowadzono wyłącznie w grupie burosumabu. Z powodu trudności w pobraniu próbek moczu u młodszych dzieci, liczba chorych objęta oceną TmP/GFR w różnych punktach czasowych zawierała się w zakresie 27-30 w grupie TK oraz 22-23 w grupie BUR.

4.1.5. Metabolizm kości

4.1.5.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

Biochemiczną cechą chorych z XLH jest m.in. podwyższony poziom ALP. Obniżenie poziomu ALP wskazuje na poprawę zdrowia kości [GVD 2020].

Na wczesnym etapie badania tj. w 16 tygodniu obserwowano istotną statystycznie, wyższą redukcję ALP w grupie BUR w porównaniu z grupą TK. Średnia, procentowana zmiana względem wartości początkowych w grupie BUR wyniosła -18% [SD: 11], a w grupie TK 0% [SD: 21].

W 40. i 64. tygodniu procentowa redukcja zmiany stężenia ALP względem wartości początkowych pozostała istotnie statystycznie wyższa w grupie BUR vs TK. W 40. tygodniu średnia zmiana stężenia ALP wyniosła w grupie BUR i TK odpowiednio -24% [SD: 14] vs -7% [SD: 17], a w 64. tygodniu kolejno -33% [SD: 13] vs -5% [SD: 21].

Szczegółowe wyniki przedstawione poniżej.

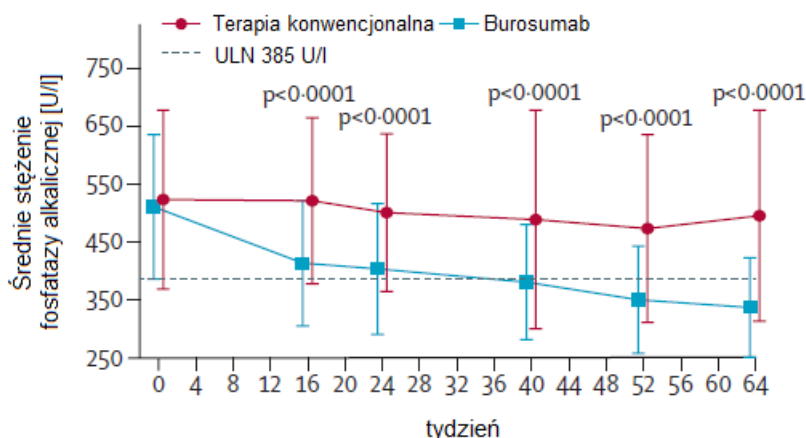
Tabela 14.
Procentowa zmiana stężenie fosfatazy alkalicznej względem wartości początkowych na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		MD ^a (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa zmiana stężenie fosfatazy [%]							
CL301 (Imel 2019)	40 tyg.	-24 (14)	29	-7 (17)	32	-17 (b/d)	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	-33 (13)	29	-5 (21)	32	-28 (b/d)	TAK; p <0,0001

U chorych z XLH obserwuje się zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej (ALP). Redukcja stężenia ALP świadczy o skuteczności leczenia.

^a obliczono samodzielnie

Rysunek 5.
Średnie stężenie fosfatyzy alkalicznej w czasie na podstawie badania CL301



Źródło: Imel 2019

Górna granica normy dla fosfatyzy alkalicznej różni się w zależności od wieku i płci i wynosi: dziewczynki w wieku 1-4 lat 317 U/l, 4-7 lat 297 U/l, 7-10 lat 325 U/l, 10-15 lat 300 U/l; chłopcy w wieku 1-4 lat 383 U/l, 4-7 lat 345 U/l, 7-10 lat 309 U/l i 10-15 lat 385 U/l

4.1.6. Mobilność wg 6MWT

Do oceny mobilności wykorzystano 6 Minutowy Test Marszowy (6MWT). Mobilność oceniano u chorych w wieku ≥ 5 lat. W badaniu mobilność raportowano jako odsetek względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej, dopasowanych do wieku i płci.

Początkowy, średni procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji normalnej w grupie BUR wyniósł 76% [SD: 15] oraz w grupie TK 65% [SD: 12]. Po dopasowaniu tych różnic początkowych między grupami za pomocą modelu GGE, chorzy w grupie BUR odnotowali istotną statystycznie większą poprawę mobilności wg 6MWT w 64. tyg. ($LSM_{BUR}=9\%$ [SE: 2] vs $LSM_{TK}=2\%$ [SE: 3], $LSMD=7\%$ [95% CI: 0,01; 14,52], $p=0,0496$).

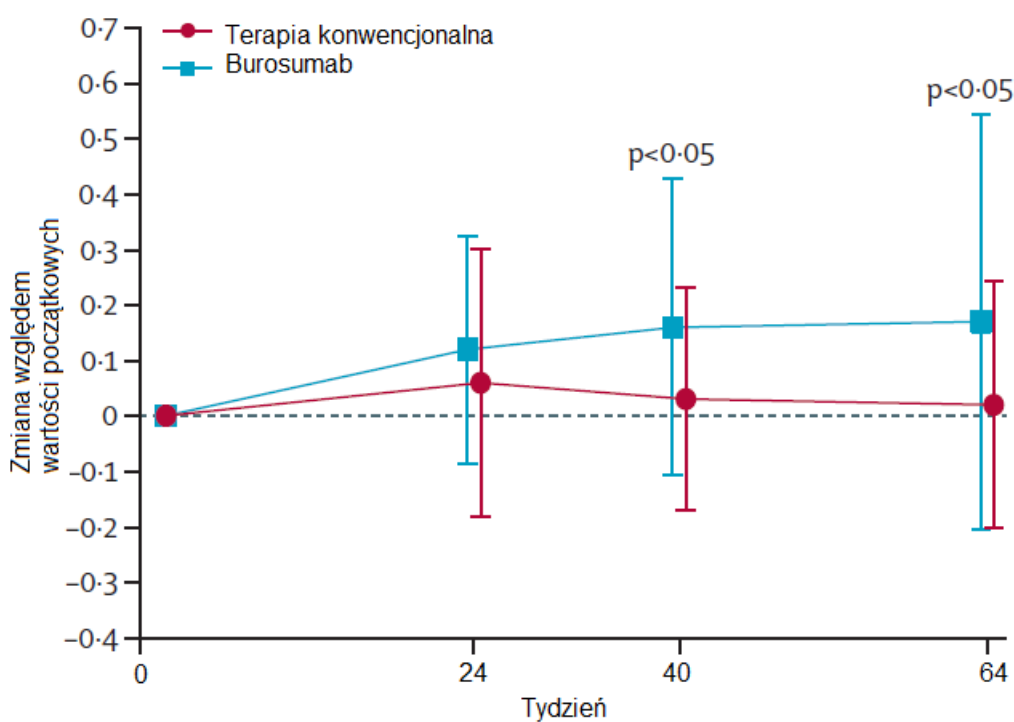
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Zmiana procentowej, przewidywanej odległości wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji normalnej wg 6MWT [%]							

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	9 (2)	13	2 (3)	20	7 (0,01; 14,52)	TAK; p=0,0496

Rysunek 6.
Zmiana procentowej, przewidywanej odległości wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania CL301



Źródło: Imel 2019
Zmiana wyrażona jako średnia (SD)

4.1.7. Ocena bólu, funkcjonowania i zmęczenia

Kwestionariusze zostały pozyskane (uzupełnione przez dziecko lub jego rodzica/opiekuna) dla wszystkich uczestników badania w wieku ≥ 5 lat w momencie badania przesiewowego. Ocenę przeprowadzono u 15 (51,7%) chorych w grupie burosumabu oraz u 20 (62,5%) chorych w grupie terapii konwencjonalnej.

4.1.7.1. PROMIS

Wyższy wyniki **wg PROMIS w domenie oceniającej ból** wskazuje na większy wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie chorego, redukcja wyniku świadczy o poprawie w zakresie wpływu bólu na funkcjonowanie. Za zmianę istotną klinicznie uznaje się wartość MCID=3.

W 40. tygodniu obserwowano istotną statystycznie, większą redukcję (poprawę) w domenie bólu w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=-5,31$ [SE: 1,705] vs $LSM_{TK}=-0,29$ [SE: 1,539]).

W 64 tyg. nadal obserwowano większą poprawę wyniku w domenie bólu w grupie BUR, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie i klinicznie ($LSM_{BUR}=-3,55$ [SE: 1,873] vs $LSM_{TK}=-1,29$ [SE: 1,267]).

Wyższy wyniki **wg PROMIS w domenie oceniającej funkcjonowanie fizyczne: mobilność** wskazuje na mniejszą trudność w poruszaniu się, wzrost wyniku świadczy o poprawie mobilności.

W 40 tyg. obserwowano większy wzrost (poprawę) w domenie oceniającej mobilność w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=2,78$ [SE: 1,336] vs $LSM_{TK}=0,10$ [SE: 0,966]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W 64 tyg. również obserwowano numeryczną przewagę BUR nad TK w zakresie poprawy mobilności, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie ($LSM_{BUR}=2,82$ [SE: 1,648] vs $LSM_{TK}=0,92$ [SE: 0,962]).

Wyższy wyniki **wg PROMIS w domenie oceniającej zmęczenie** wskazuje na wyższy poziom zmęczenia, redukcja wyniku świadczy o poprawie w zakresie zmęczenia.

W 40 tyg. obserwowano większą redukcję (poprawę) w domenie oceniającej zmęczenie w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=-4,29$ [SE: 1,709] vs $LSM_{TK}=-1,05$ [SE: 1,754]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy jednak podkreślić, że różnica między grupami była **istotna klinicznie**.

W 64. tyg. również obserwowano większą redukcję (poprawę) w zakresie zmęczenie w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=-3,65$ [SE: 2,119] vs $LSM_{TK}=-2,57$ [SE: 1,547]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy również zauważyć, że u chorych leczonych burosumabem zmiana względem wartości początkowych w 40. i 60 tyg. była istotna klinicznie dla domeny oceniającej ból oraz zmęczenie. Szczegółowy przebieg krzywej prezentującej średnią zmianę wyniku w czasie przedstawiono na Rysunek 7.

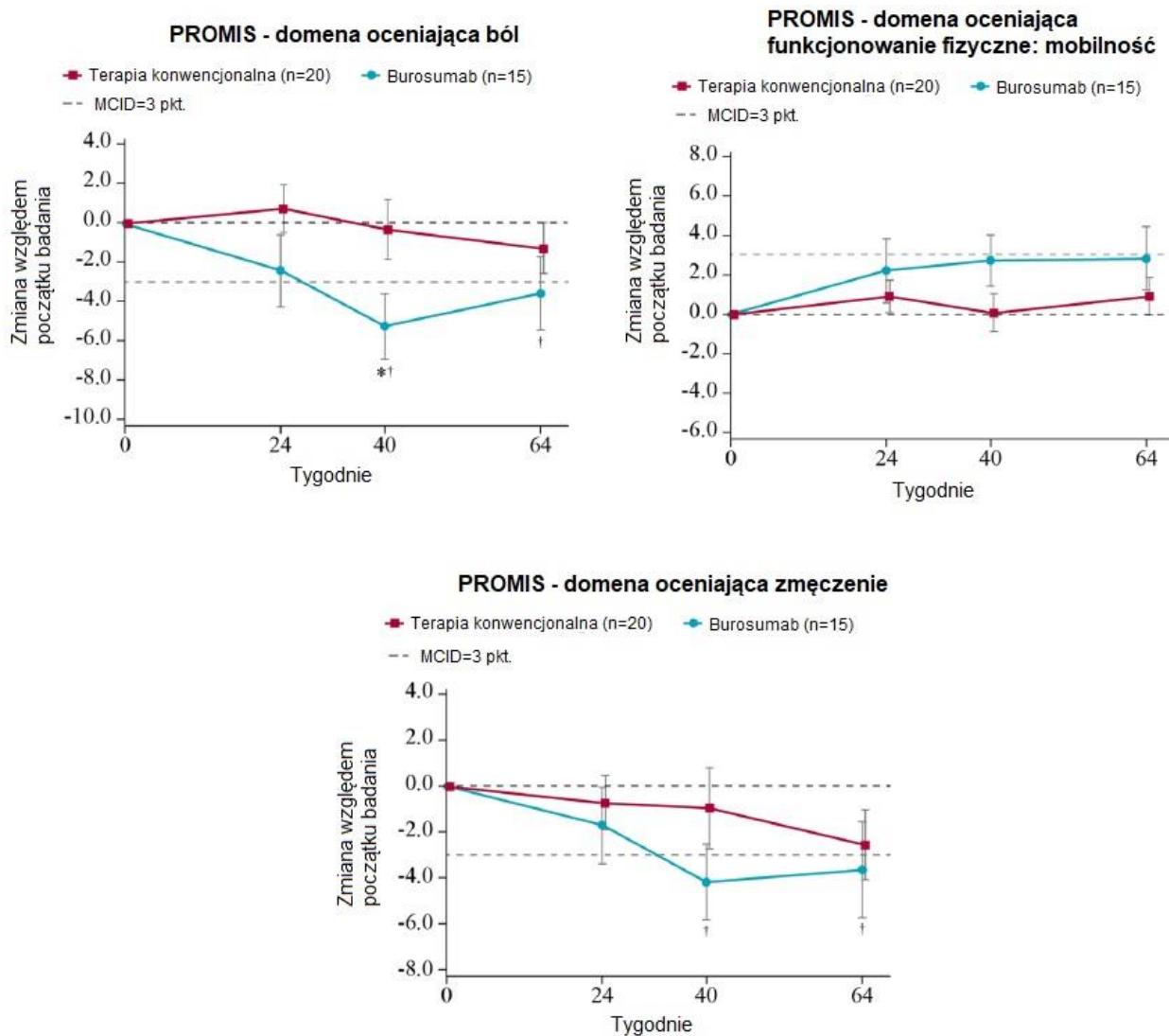
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 16.
Zmiana wyniku wg PROMIS na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
PROMIS – domena oceniająca ból [pkt]							
CL301 (Padidela 2021)	40 tyg.	-5,31 (1,705)	15	-0,29 (1,539)	20	-5,02 (-9,29; -0,75)	TAK; p=0,0212
	64 tyg.	-3,55 (1,873)	15	-1,29 (1,267)	20	-2,26, (-6,61; 2,09)	NIE; p=0,3091
PROMIS – domena oceniająca funkcjonowanie fizyczne: mobilność							
CL301 (Padidela 2021)	40 tyg.	2,78 (1,336)	15	0,10 (0,966)	20	2,68 (-0,52; 5,89)	NIE; p=0,1009
	64 tyg.	2,82 (1,648)	15	0,92 (0,962)	20	1,90 (-1,80; 5,59)	NIE; p=0,3145
PROMIS – domena oceniająca zmęczenie							
CL301 (Padidela 2021)	40 tyg.	-4,29 (1,709)	15	-1,05 (1,754)	20	-3,25 (-7,86; 1,37)	NIE; p=0,1676
CL301 (Padidela 2021)	64 tyg.	-3,65 (2,119)	15	-2,57 (1,547)	20	-1,08 (-6,21; 4,06)	NIE; p=0,6810

Rysunek 7.

Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wg PROMIS w domenie oceniającej ból, funkcjonowanie fizyczne: mobilność, zmęczenie



Źródło: Padidela 2021

Zmianę wyniku wyrażono jako średnia LS (SE); *p < 0,05 dla różnicy BUR vs TK; †zmiana względem wartości początkowych istotna klinicznie (MCID ≥3)

4.1.8. Ocena jakości życia

4.1.8.1. SF-10

W badaniu zastosowano kwestionariusz SF-10 w wersji dedykowanej dzieciom (*SF 10 Health Survey for Children*). W oparciu o uzyskane odpowiedzi przedstawiono całkowity wynik dotyczący zdrowia psychicznego (PHS-10) oraz całkowity wynik dotyczący zdrowia psychospołecznego (PSS-10).

Wyższy wynik wg SF-10 świadczy o wyższej jakości życia. W związku z tym zmiana dodatnia będzie oznaczać wzrost jakości życia.

W 40. tyg. raportowano większy wzrost (poprawę) w ocenie zdrowia psychicznego wg SF-10 PHS-10 w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=5,98$ [SE: 1,79] vs $LSM_{TK}=1,65$ [SE: 2,17]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W 64. tygodniu obserwowano utrzymywanie się poprawy w grupie BUR, przy czym w grupie TK nastąpiło pogorszenie oceny zdrowia psychicznego. Różnica między grupami również nie była istotna statystycznie.

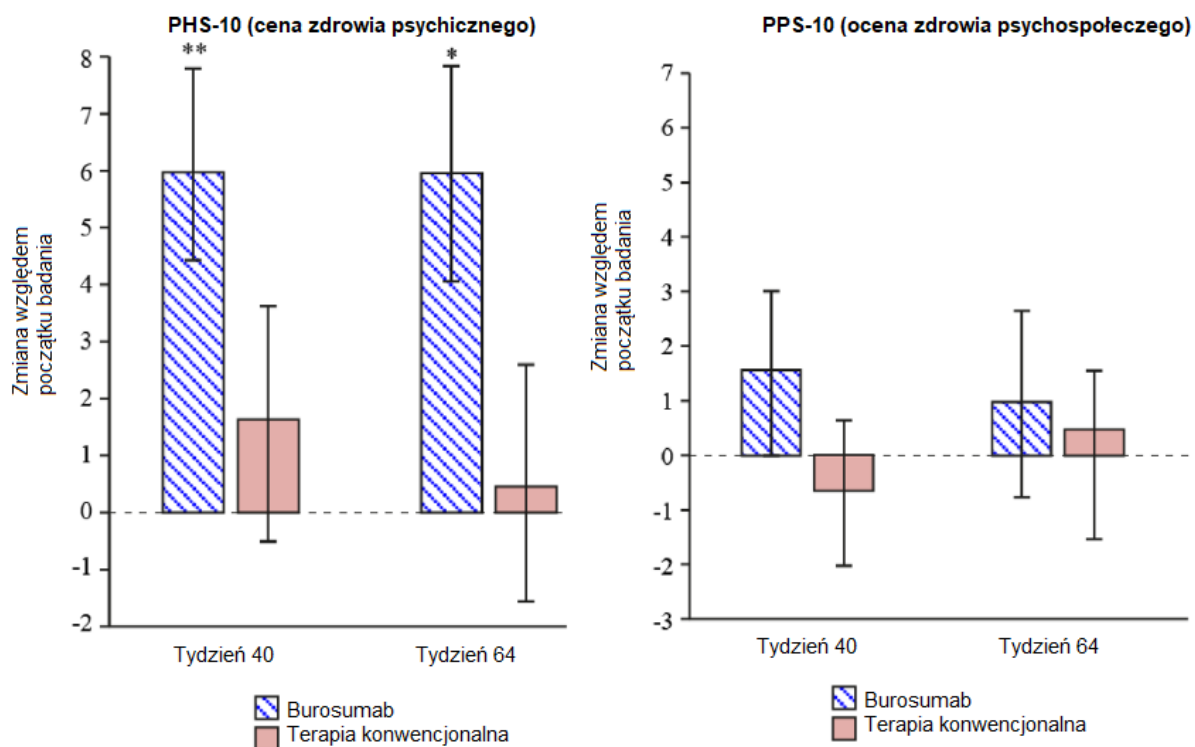
W 40 tyg. stwierdzono poprawę oceny zdrowia psychospołecznego wg SF-10 PSS-10 w grupie BUR, przy czym w grupie kontrolnej raportowano pogorszenie zdrowia psychicznego ($LSM_{BUR}=1,53$ [SE: 1,52] vs $LSM_{TK}=-0,66$ [SE: 1,38]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei od tyg. 40 do tyg. 60 nastąpiło niewielkie pogorszenie w ocenie zdrowia psychicznego w grupie BUR, a w grupie TK poprawa. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowy przebieg krzywej prezentującej średnią zmianę wyniku w czasie przedstawiono na Rysunek 8. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Zmiana wyniku wg SF-10 na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		TK		LSMD (SE)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
SF-10 PHS-10 – ocena zdrowia psychicznego							
CL301 (Padidela 2021)	40 tyg.	5,98 (1,79)	15	1,65 (2,17)	20	4,33 (2,82)	NIE
	64 tyg.	5,93 (1,88)	15	0,44 (2,22)	20	5,49 (2,91)	NIE
SF-10 PSS-10 – ocena zdrowia psychospołecznego							
CL301 (Padidela 2021)	40 tyg.	1,53 (1,52)	15	-0,66 (1,38)	20	2,19 (2,10)	NIE
	64 tyg.	0,94 (1,176)	15	1,44 (1,21)	20	-0,50 (2,12)	NIE

Rysunek 8.
Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wg PHS-10 i PPS-10



Źródło: *Padidela 2021*

Zmianę wyniku wyrażono jako średnia LS (SE); *p <0,05 i **p <0,001 dla zmiany względem wartości początkowych

4.2. CL201 i CL205

Wyniki skuteczności burosumabu w populacji pediatrycznej z XLH uzupełniono o wyniki z badań CL201 i CL205.

Ocenę skuteczność przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ocena krzywicy wg RGI-C i RSS;
- wysokość w pozycji stojącej;
- tempo wzrostu;
- homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D i wskaźnik TmP/GFR);
- metabolizm kości (stężenie ALP);
- mobilność wg 6MWT;
- ocena bólu i funkcjonowania.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Ocena krzywicy wg RGI-C i RSS

4.2.1.1. Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS

W badaniach CL201 i CL205 skuteczność burosumabu w leczeniu krzywicy określona za pomocą całkowitego wyniku wg RSS utrzymywała się do 160. tygodnia. Procentowa zmiana (poprawa krzywicy) w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL201 w grupie Q2W w 40., 64., i 160. tyg. wyniosła kolejno -61%, -58% i -54%. W badaniu CL205 procentowa zmiana (poprawa krzywicy) całkowitego wyniku wg **RSS** w 40., 64., i 160. tyg. wyniosła kolejno -59%, -68% i -68%.

Wzrost wyniku wg **RGI-C** (poprawa krzywicy) w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL201 w 40. i 64. tygodniu był zbliżony i wyniósł $\approx 1,6$. Z kolei w badaniu CL205 we wszystkich punktach czasowych tj. 40., 60. i 160. tyg. wzrost wyniku wyniósł ≈ 2 .

Dodatkowo, wyniki w podgrupach przedstawione w publikacji *Carpenter 2018* wskazują, że raportowano poprawę wyniku wg RSS oraz RGI-C także w przypadku chorych z cięższą postacią krzywicy tj. wynikiem RSS/RGI-C wynoszącym $\geq 1,5$ na początku badania, co jest zgodne z danymi umieszczonymi w głównej części analizy (Załącznik 11.1).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS względem wartości początkowych na podstawie badań CL201 i CL205

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		N	IS
		LSM (SE) [pkt.]	Średnia [%]		
Całkowity wynik wg RSS					
CL201 (Carpenter 2018, EMA 2019)	40 tyg.	-1,06 (0,11)	-61	26	TAK; p <0,001
CL205 (Whyte 2019, EMA 2020a)		-1,7 (0,1)	-59	13	TAK; p <0,0001
CL201 (Carpenter 2018, EMA 2019)	64 tyg.	-1,00 (0,11)	-58	26	TAK; p <0,0001 ^b
CL205 (Whyte 2019, EMA 2020a)		-2,0 (0,1)	-68	13	TAK; p <0,0001
CL201 (EMA 2019)	160 tyg.	b/d	-54	19 ^a	b/d
CL205 (EMA 2020a)		b/d	-68	12	TAK; p <0,0001
Całkowity wynik wg RGI-C					
CL201 (Carpenter 2018)	40 tyg.	1,66 (0,09)	b/d	26	TAK; p <0,0001 ^b
CL205 (Whyte 2019)		2,3 (0,1)	b/d	13	TAK; p <0,0001
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	1,56 (0,11)	b/d	19 ^a	TAK; p <0,0001 ^b
CL205 (Whyte 2019)		2,2 (0,1)	b/d	13	TAK; p <0,0001
CL205 (EMA 2020a)	160 tyg.	2,17	b/d	12	TAK; p <0,0001
Wynik wg RGI-C – zniekształcenie kończyny dolnej					
CL205 (Whyte 2019)	40 tyg.	1,3 (0,1)	b/d	13	TAK; p <0,0001
	64 tyg.	1,6 (0,1)	b/d	13	TAK; p <0,0001
CL205 (EMA 2020a)	160 tyg.	1,95 (0,076)	b/d	12	TAK; p <0,0001
RSS – ocena kolan					
CL205 (EMA 2020a)	160 tyg.	b/d	-66	12	TAK; p <0,0001
RSS – ocena nadgarstków					
CL205 (EMA 2020a)	160 tyg.	b/d	-72	12	TAK; p <0,0001

Skala RGI-C – zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawą krzywicy.

Skala RSS - zmiana ujemna względem wartości początkowych oznacza poprawą krzywicy.

^a 7 chorych w ramieniu Q2W zostało wykluczonych z analizy w 160 tyg. z powodu całkowitego lub częściowego zaniku chrząstek nasadowych.

^b informacja pochodzi z przeglądu systematycznego CADTH 2020

4.2.1.2. Odpowiedź na leczenie wg RGI-C

W badaniu *CL201* częstość odpowiedzi na leczenie wg RGI-C w 40 tyg. wyniosła ok. 70%, a w badaniu *CL205* 100%. W badaniu *CL201* w 64. tyg. obserwowano niewielką redukcję wskaźnika odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo, w publikacji *Carpenter 2018* podano informację, że spośród 17 chorych z początkowym wynikiem wg RGI-C $\geq 1,5$ odpowiedź na leczenie wg RGI-C w 40 tyg. odnotowano u 16 chorych (ok. 94%), co zostało przedstawione w załączniku 11.1.1.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C na podstawie badań *CL201* i *CL205*

Badanie (publikacja)	OBS	BUR	
		n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C (całkowity wynik wg RGI-C ≥ 2)			
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	40 tyg.	18 (69,2)	26
<i>CL205 (Whyte 2019)</i>		13 (100,0)	13
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	64 tyg.	15 (57,7)	26

4.2.2. Wysokość w pozycji stojącej

W badaniu *CL201* 64. i 160. tyg. nastąpił istotny statystycznie wzrost wysokości w pozycji stojącej wg wskaźnika *z-score* względem wartości początkowych.

W badaniu *CL205* nie zaobserwowano korzystnego wpływu burosumabu na wzrost. Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020a* fakt ten można częściowo wyjaśnić dużą zmiennością długości/wysokości na początku badania. Mediana długości w pozycji leżącej/wysokości w pozycji stojącej zawierała się w zakresie 0,01-83,3, a wyrażona w punktacji *z-score* zawierała się w zakresie -3,66-0,97. Nie można również wykluczyć gorszego wyniku wzrostu bez leczenia. W rzeczywistości przedział wiekowy dzieci w badaniu *CL205* pokrywa się z przedziałem wiekowym, w którym chorzy z XLH doświadczają maksymalnego spadku szybkości wzrostu w stosunku do zakresów referencyjnych. Sugeruje się, że redukcja wskaźnika *z-score* w planowanej analizie była głównie spowodowana nieprawidłowościami danych dla 2 chorych [EMA 2020a].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Wysokości względem wartości początkowych na podstawie badań CL201 i CL205

Badanie (publikacja)	OBS	BUR		
		LSM (SE)	N	IS
Wysokość w pozycji stojącej, wskaźnik z-score				
CL201 (Carpenter 2018, Linglart 2022)	64 tyg.	0,19 (0,05)	26	TAK; p=0,0003
CL201 (Linglart 2022)	160 tyg.	0,35 (0,08)	26	TAK; p <0,0001
Długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej, wskaźnik z-score				
CL205 (Whyte 2019, EMA 2020a)	40 tyg.	-0,19 (b/d)	13	NIE; p=0,1427
	64 tyg.	-0,18	13	NIE; p=0,3229
	160 tyg.	-0,08 (0,183)	12	NIE; p=0,6730

4.2.3. Tempo wzrostu

W badaniu CL201 w grupie Q2W średnia zmiana (wzrost) tempa wzrostu w tygodniach 0-64 oraz tygodniach 112-160 była zbliżona i wyniosło kolejno 0,73 cm/rok oraz 0,67 cm/rok.

W badaniu CL205 nie zaobserwowano korzystnego wpływu burosumabu na wzrost. Przyczynę tej obserwacji przedstawiono w rozdziale powyżej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Zmiana tempa wzrostu na podstawie badania CL201

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BUR		
		MD (SD)	N	IS
Tempo wzrostu [cm/rok]				
CL201 (Linglart 2022, EMA 2022)	Zmiana w 64 tyg. względem wartości początkowych	0,73 (1,40)	26	TAK; 0,0160
	Zmiana w 160 tyg. względem 112 tyg.	0,67 (2,32)	26	NIE; 0,1627

Tabela 22.
Zmiana tempa wzrostu na podstawie badań CL201 i CL205

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BUR		
		LSMD (SE)	N	IS
Tempo wzrostu, wskaźnik z-score				
CL201 (Linglart 2022)	Zmiana w 160 tyg. względem wartości początkowych	1,35 (0,59)	26	TAK; p=0,028
CL205 (EMA 2020a)		-0,08 (0,183)	13	NIE; p=0,6730

4.2.4. Homeostaza fosforanów

4.2.4.1. Stężenie fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D i wskaźnik TmP/GFR

W badaniach CL201 i CL205 obserwowano korzystny wpływ burosumabu na stężenie i wydalanie fosforanów. Średnie stężenie fosforu w 40. tygodniu było powyżej dolnej granicy normy i utrzymywało się do 160 tygodnia. W badaniu CL205 zmiana stężenia fosforu stanowiła **pierwszorzędowy** punkt końcowy. Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie EMA 2020a wzrost stężenia fosforu względem wartości początkowych był istotny statystycznie w przypadku każdej wizyty aż do 160 tygodnia. Dodatkowo, podano także informację, że nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia hiperfosfatemii.

W badaniu CL201 maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów osiągnęła wartość powyżej dolnej granicy normy w 88. tygodniu i utrzymywała się do 160 tyg. badania, co świadczy o skuteczności leczenia. W badaniu CL205 nie oceniono maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR) ze względu na obciążenie związane z pobieraniem próbek w tej populacji. Wydalanie fosforu oceniono za pomocą stosunku fosforu do kreatyniny w moczu. Procentowany wzrost stężenia fosforu/kreatyniny względem wartości początkowych w 40., 64. i 160. tygodniu wyniósł kolejno 13,8%, -6,5% oraz -29,9%, co również świadczy o skuteczności leczenia.

Po podaniu pierwszej dawki leku stężenie 1,25(OH)₂D w badaniach CL201 i CL205 gwałtownie wzrosło. Obserwacja ta jest zgodna z innymi badaniami dla burosumabu i nie jest związana z hiperkalcemią. Podczas badania podwyższone średnie stężenie 1,25(OH)₂D w surowicy zmniejszyło się, powracając do poziomu wyjściowego w 160 tyg. w badaniu CL205. W badaniu CL201 również obserwowano redukcję poziomu witaminy 1,25(OH)₂D po jej wzroście. Wyniki

te wskazują na utrzymujący się wpływ burosumabu na blokowanie nadmiaru FGF23 i odpowiedni poziom syntezy 1,25(OH)₂D dla niskich/prawidłowych stężeń fosforu w surowicy w trakcie badania [EMA 2020a].

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie EMA w badaniu CL201 zauważalny jest trend, zgodnie z którym średnie stężenie fosforu i 1,25(OH)₂D zwiększało się przez cały czas obserwacji, z nieznacznymi odchyleniami w poszczególnych punktach czasowych. Wzrost stężenia fosforu określony został przez autorów badania jako **trwały**.

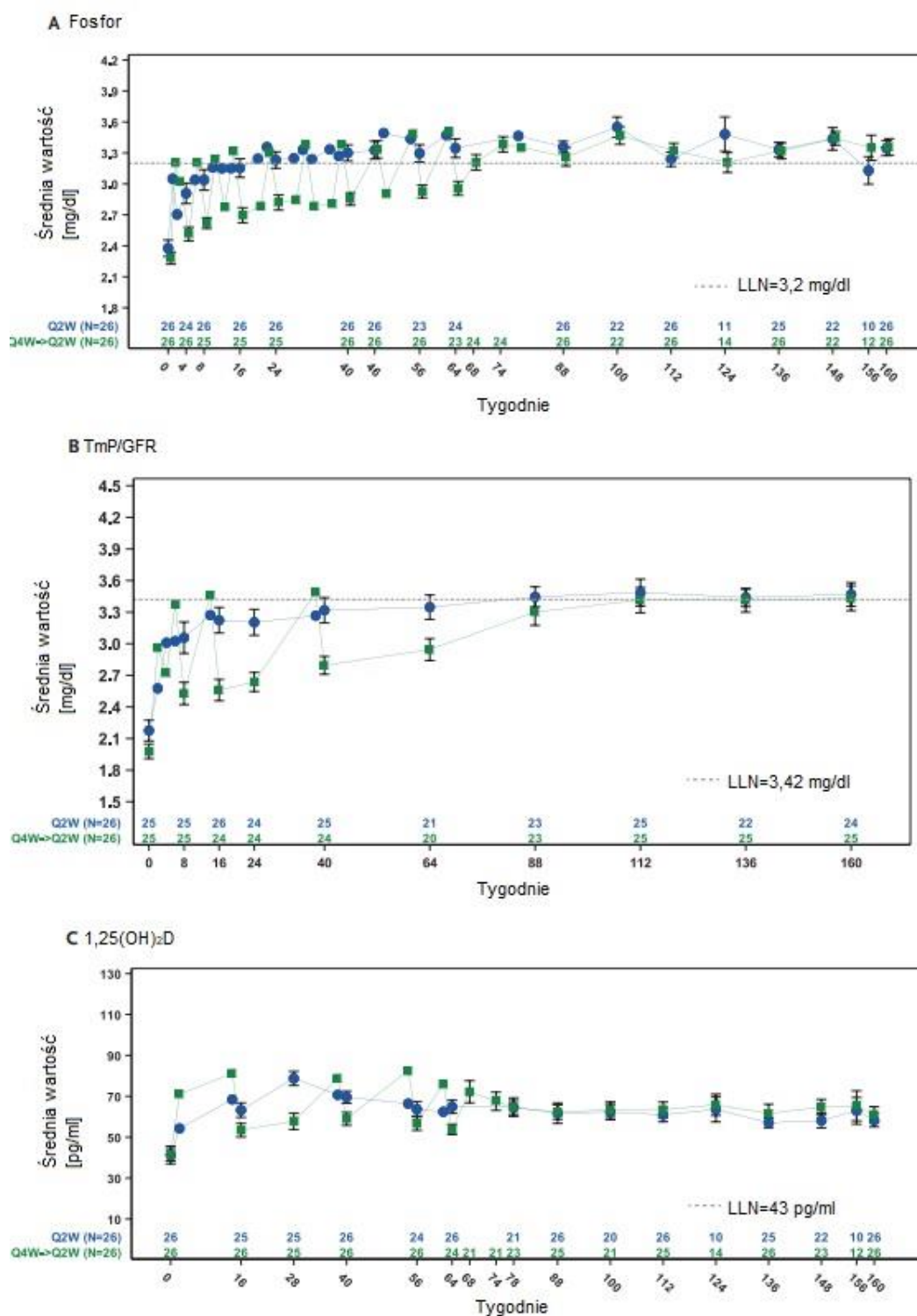
Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23.

Zmiana stężenia fosforu i 1,25(OH)₂D na podstawie badania CL205

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BUR		
		LSM (SE)	N	IS
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mmol/l]				
CL205 (Whyte 2019)	40 tyg.	0,31 (0,04)	13	p <0,0001
	64 tyg.	0,29 (0,04)	13	p <0,0001
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]				
CL205 (Whyte 2019)	40 tyg.	0,96 (0,12)	13	p <0,0001
	64 tyg.	0,89 (0,11)	13	p <0,0001
Zmiana stężenia 1,25(OH)₂D [pmol/l]				
CL205 (Whyte 2019)	40 tyg.	29 (7)	13	p=0,0002
	64 tyg.	31 (5)	13	p <0,0001
Zmiana stężenia 1,25(OH)₂D [pg/ml]				
CL205 (Whyte 2019)	40 tyg.	12 (3)	13	p=0,0002
	64 tyg.	13 (2)	13	p <0,0001

Tabela 24.
Stężenia fosforu, TmP/GFR i 1,25(OH)₂D na podstawie badania CL201

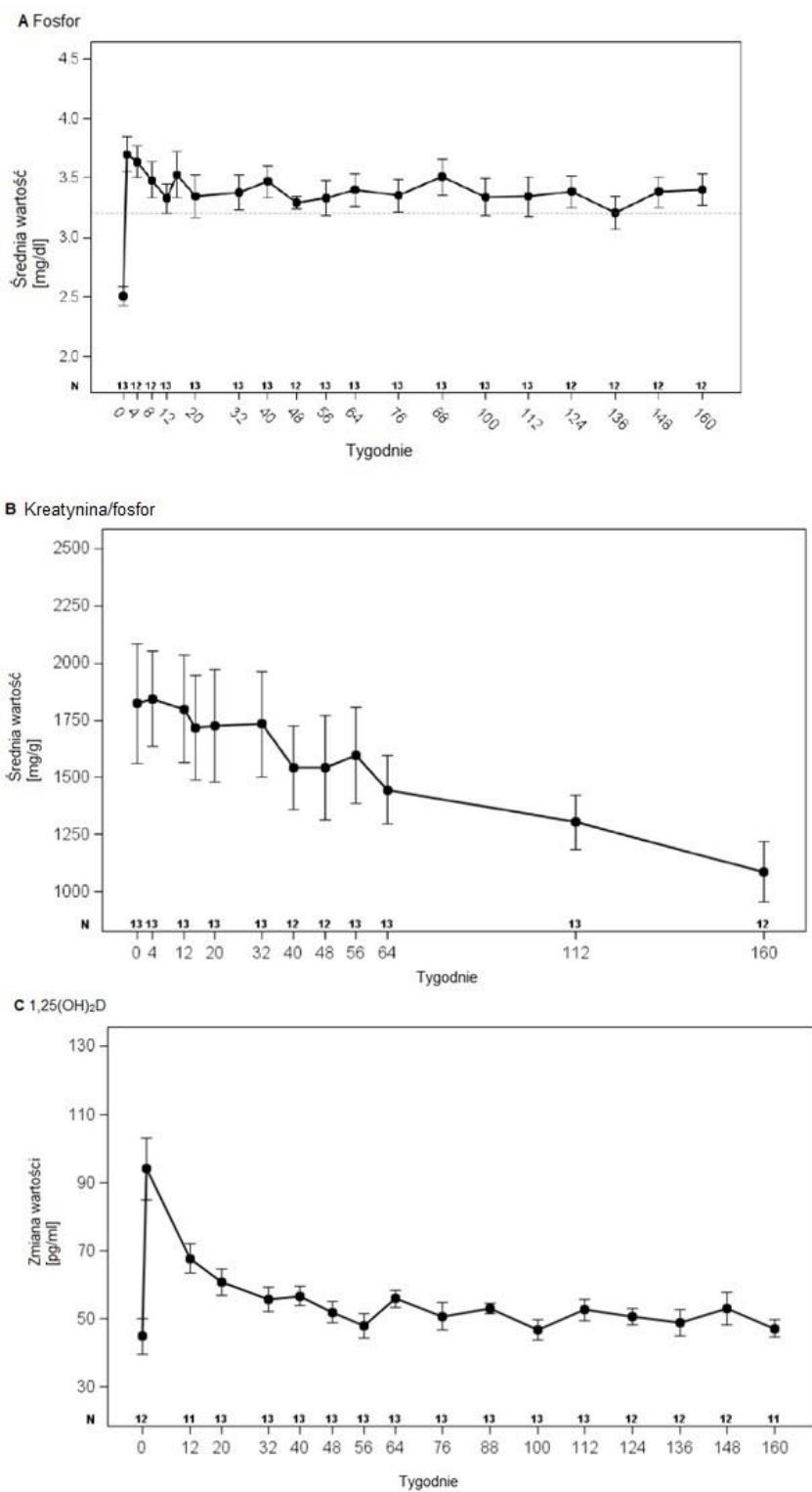


Źródło: *Linglart 2022*

Dolna granica normy wynosi dla: fosforu LLN=3,2 mg/dl, dla TmP/GFR LLN=3,42 [mg/dl], dla 1,25(OH)₂D LLN=43 pg/ml [Carpenter 2018].

Zmiana w 40. tyg. względem wartości początkowych dla stężenia fosforu, TmP/GFR i 1,25(OH)₂D była istotna statystycznie dla obydwu grup (p < 0,001).

Rysunek 9.
Zmiana stężenia fosforu, kreatyniny/fosforu i 1,25(OH)₂D na podstawie badania CL205



Źródło: EMA 2020a

Dolna granica normy wynosi dla: fosforu LLN=3,2 mg/dl

4.2.5. Metabolizm kości

4.2.5.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

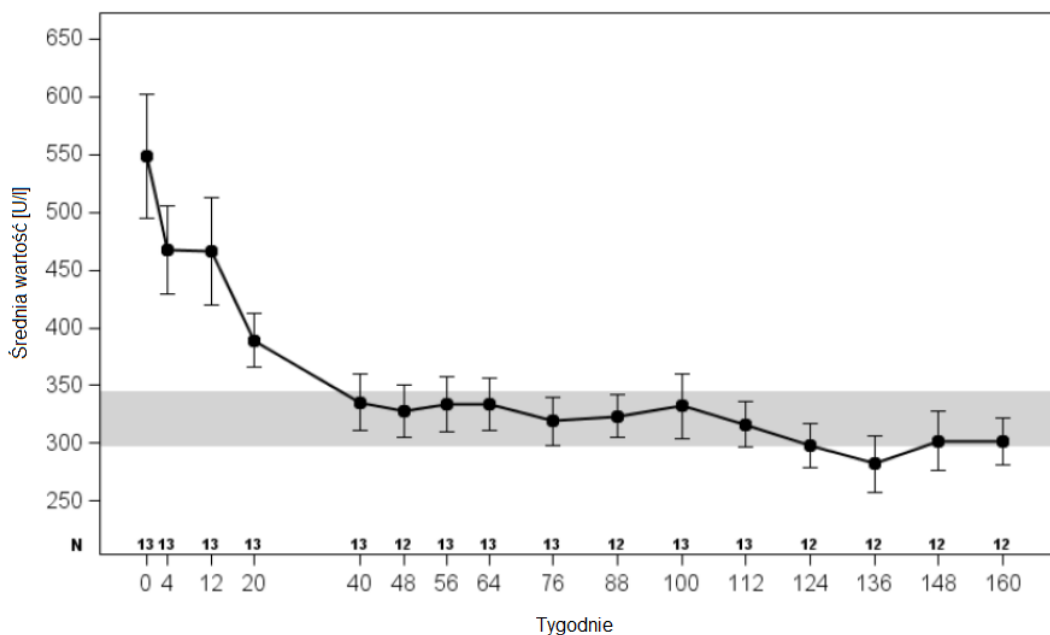
Wpływ bursumabu na redukcję poziomu ALP utrzymywał się w czasie. W badaniu *CL205* średnia procentowa zmiana w tygodniach 40., 64. i 160. względem wartości początkowych wyniosła kolejno -36,3%, -36,0% i -42,4%. Zmiana była istotna statystycznie dla wszystkich okresów. W badaniu *CL201* redukcja poziomu ALP również utrzymywała się w czasie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

Tabela 25.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania *CL205*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BUR		
		Średnia	N	IS
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [%]				
<i>CL205 (EMA 2020a)</i>	40 tyg.	-36,3	13	p <0,0001
	64 tyg.	-36,0	13	p <0,0001
	160 tyg.	-42,4	12	p <0,0001
Zmiana stężenia [fosfatazy alkalicznej [U/l]				
<i>CL205 (Whyte 2019)</i>	40 tyg.	-213 (14)	13	p <0,0001
	64 tyg.	-215 (13)	13	p <0,0001

Rysunek 10.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania CL205

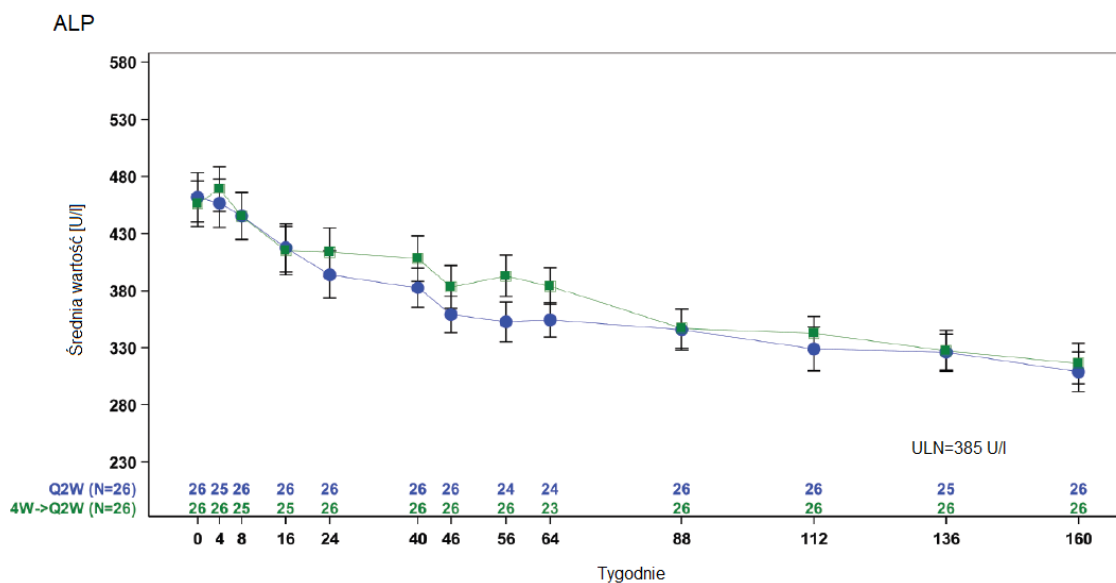


Źródło: EMA 2020a

Górna granica normy dla populacji z badania CL205 zawiera się w zakresie 297-345 U/l

Zmiana w 20., 40., 64., 112. i 160. względem wartości początkowych była istotna statystycznie ($p < 0,0001$)

Rysunek 11.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania CL201



Źródło: Linglart 2022

Górna granica normy dla populacji z badania CL201 wynosi 385 U/l [Carpenter 2018].

Zmiana w 40. tyg. względem wartości początkowych była istotna statystycznie dla obydwu grup ($p < 0,001$) [Carpenter 2018].

4.2.6. Mobilność wg 6MWT

W czasie badania *CL201* raportowano poprawę mobilności tj. wzrost dystansu wg 6MWT. W 88 tyg. zmiana względem wartości początkowych był istotna statystycznie i wyniosła +6%. W dokumencie EMA przedstawiono informację, że nie zaobserwowano dalszego wzrostu dystansu wg 6MWT między tyg. 88. a tyg. 160. w ramieniu Q2W.

Dodatkowo, wyniki w podgrupach przedstawione w publikacji *Carpenter 2018* wskazują, że raportowano poprawę mobilności także w przypadku chorych, którzy na początku badania przebywali <80% dystansu względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej, co jest zgodne z danymi umieszczonymi w głównej części analizy (Załącznik 11.1).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Zmiana dystansu wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania *CL201*

Badanie (publikacja)	OBS	BUR	
		LSM (SE)	N
Procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji normalnej wg 6MWT [%] ^a			
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	64 tyg.	5,69 (2,02)	26
<i>CL201 (Linglart 2022)</i>	88 tyg.	6 (2) ^b	26
Zmiana dystansu wg 6MWT [m]			
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	64 tyg.	52,67 (8,82)	26
<i>CL 201 (EMA 2019)</i>	88 tyg.	65	26
<i>CL 201 (EMA 2019)</i>	160 tyg.	57	26

^a Raportowano jako odsetek względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej, dopasowanych do wieku i płci.

^b $p=0,001$

4.2.7. Ocena bólu i funkcjonowania

4.2.7.1. POSNA-PODCI

W badaniu *CL201* w 64 tyg. odnotowano poprawę względem wartości początkowych wg POSNA-PODCI w domenach oceniających tj.: sport i funkcjonowanie fizyczne, ból i komfort oraz w całkowitym wyniku wg POSNA-PODCI. Dane długookresowe przedstawione w dokumencie *EMA 2019* (Rysunek 12) wskazują na utrzymywanie się poprawy aż do 160 tygodnia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

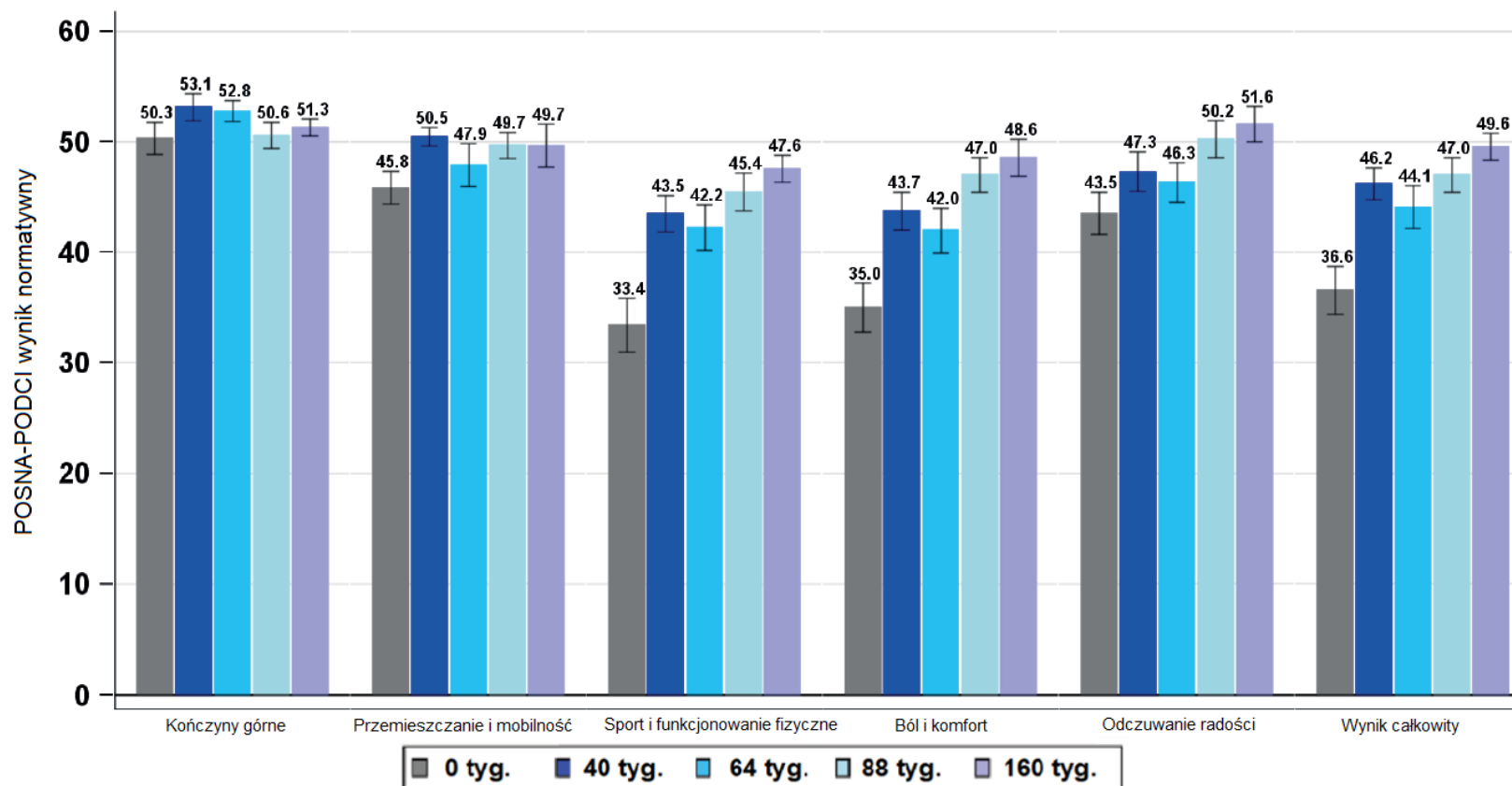
Tabela 27.

Zmiana wyniku wg POSNA-PODCI względem wartości początkowych na podstawie badania *CL201*

Badanie (publikacja)	OBS	BUR	
		LSM (SE) ^a	N
POSNA-PODCI – sport i funkcjonowanie fizyczne			
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	64 tyg.	7,7 (2,6)	26
POSNA-PODCI – ból i komfort			
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	64 tyg.	5,6 (2,9)	26
POSNA-PODCI – funkcjonowanie ogólne			
<i>CL201 (Carpenter 2018)</i>	64 tyg.	6,0 (2,7)	26

^a Wynik został znormalizowany w skali 1-100 pkt. Wyższy wynik wskazuje lepsze funkcjonowanie i mniejszy ból. Dodatnia zmiana wyniku świadczy o poprawie.

Rysunek 12.
Średni wyniku wg POSNA-PODCI na podstawie badania CL201



Wynik wyrażona jako średnia (SE).

4.3. Ewert 2023

W badaniu obserwacyjnym *Ewert 2023* oceniano wyniki uzyskiwane u chorych w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, w 6. miesiącu stosowania BUR oraz w 12. miesiącu stosowania BUR. Analizę skuteczności przeprowadzono z wyodrębnieniem 2 grup – chorych < 12 r.ż. oraz chorych ≥ 12 r.ż. Do badania kwalifikowano chorych leczonych BUR przez ≥12 miesięcy.

Oceny skuteczności dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów;
- tempo wzrostu i wysokość;
- metabolizm kości.

Szczegółowe informacje przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

4.3.1. Homeostaza fosforanów

4.3.1.1. Stężenie fosforu, witaminy D, wskaźników TmP/GFR i TRP

Analizę skuteczności przeprowadzono z wyodrębnieniem 2 grup tj. chorych <12 r.ż. oraz chorych ≥ 12 r.ż.

Leczenie dzieci i młodzieży wiązało się z trwałym wzrostem mediany stężenia fosforu. Wskaźnik z-score dla mediany Pi w 6 miesiącu wyniósł -2,0 u dzieci <12 r.ż. oraz -1,7 u młodzieży ≥12 r.ż. Zmiana w 6 mies. w obrębie grupy względem wartości początkowych dla dzieci i młodzieży była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Z kolei różnica między grupami (młodzieży vs dzieci) nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). Jednocześnie obserwowano wzrost mediany dla bezwzględnej wartości stężenia Pi. Powyższym obserwacjom towarzyszyły trwałe wzrosty wartości m.in. wskaźnika TmP/GFR w obu grupach. Zmiana wewnątrzgrupowa dla obydwu grup w 6 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie ($p < 0,001$), a różnica między grupami (młodzież vs dzieci) nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$).

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania w 12. miesiącu wartości zawierały się w przedziałach referencyjnych dopasowanych do wieku u 42% chorych w przypadku Pi, 27% chorych w przypadku TmP/GFR, podczas gdy wartości TRP były znormalizowane u większości chorych (85% chorych).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 28.

Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźników TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR		6 mies. leczenia BUR		12 mies. leczenia BUR	
	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.
Stężenie fosforu w surowicy, mediana (IQR) [mmol/l]						
Ewert 2023	0,71 (0,58; 0,90) ^a	0,58 (0,50; 0,81) ^a	1,00 (0,86; 1,10) ^b	1,00 (0,81; 1,11) ^b	0,97 (0,90; 1,10) ^b	0,95 (0,84; 1,10) ^b
Wskaźnik z-score dla stężenia fosforanów, mediana (IQR)						
Ewert 2023	-4,3 (-5,8; -2,9) ^a	-5,6 (-6,8; -3,1) ^{a,##}	-2,0 (-3,2; -1,4) ^b	-1,7 (-2,4; -1,1) ^{b,##}	-2,3 (-2,8; -1,6) ^b	-2,1 (-3,0; -0,7) ^{b,##}
Stężenie 25(OH)D, mediana (IQR) [ng/ml]						
Ewert 2023	22 (16; 28) ^a	20 (10; 28) ^a	24 (17; 29) ^a	23 (17; 26) ^a	21 (18; 25) ^a	19 (16; 26) ^a
Stężenie 1,25(OH) ₂ D, mediana (IQR) [pmol/l]						
Ewert 2023	128 (90; 201) ^a	98 (80; 155) ^a	161 (112; 205) ^b	201 (150; 224) ^b	168 (132; 198) ^b	182 (160; 243) ^b
Wskaźnik TmP/GFR, mediana (IQR) [mmol/l]						
Ewert 2023	0,52 (0,47; 0,66) ^a	0,56 (0,39; 0,76) ^a	0,92 (0,75; 1,08) ^b	0,89 (0,68; 1,03) ^b	0,89 (0,77; 0,97) ^b	0,92 (0,80; 1,03) ^b
Wskaźnik z-score dla TmP/GFR, mediana (IQR)						
Ewert 2023	-6,9 (-7,7; -5,1) ^a	-5,6 (-7,6; -3,2) ^{a,##}	-2,8 (-4,0; -1,5) ^b	-2,2 (-4,1; -1,3) ^{b,##}	-2,7 (-4,3; -2,3) ^b	-2,4 (-3,0; -0,9) ^{b,#}
Procentowa wartość wskaźnika TRP, mediana (IQR)						
Ewert 2023	0,84 (0,76; 0,90) ^a	0,83 (0,68; 0,96) ^a	0,90 (0,86; 0,94) ^b	0,92 (0,84; 9,5) ^b	0,90 (0,87; 0,95) ^b	0,94 (0,86; 0,96) ^b

Zaprezentowane wartości p-value dla wykonanych porównań różnią się w niektórych przypadkach od wartości przytoczonych w opisie i dyskusji wyników. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Opis wyników przedstawiono zgodnie z opisem autorów badania.

Wskaźnik z-score jest miarą ile standardowych odchyłeń poniżej lub powyżej danej populacji jest wynik

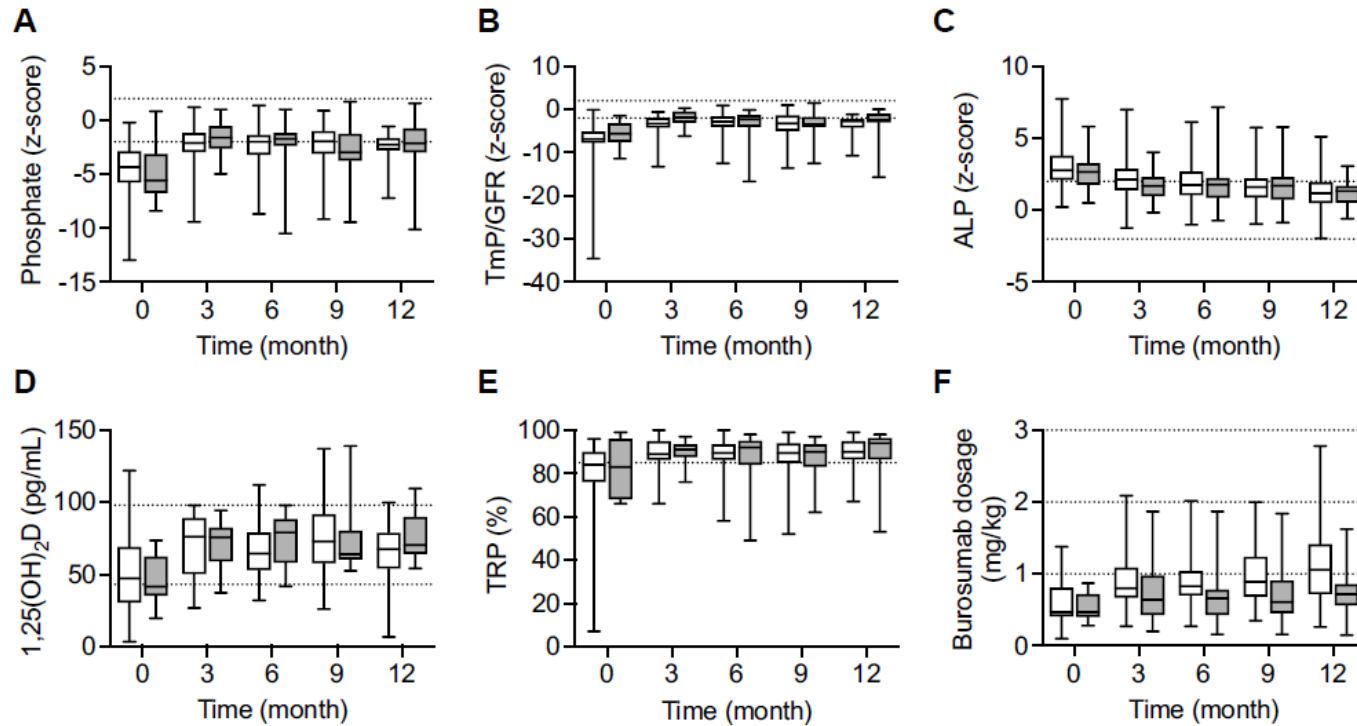
Literami ^{a,b,c} określono czy różnica wewnątrzgrupowa jest istotna statystycznie. Wartości, które nie mają wspólnych liter różnią się istotnie statystycznie od wartości dla innych punktów czasowych.

^aróżnica między grupami; p<0,05 vs chorzy <12 r.ż.

^{##} różnica między grupami; p<0,01 vs chorzy <12 r.ż.

Rysunek 13.
Wykresy pudełkowe dla parametrów biochemicznych na podstawie badania Ewert 2023

□ Age <12 years
■ Age ≥12 years



Zarówno u dzieci, jak i młodzieży, wszystkie parametry określające metabolizm składników mineralnych (tj. stężenie fosforanów w surowicy, TmP/GFR i ALP) istotnie statystycznie różniły się we wszystkich punktach czasowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi (dla każdej zmiany $p < 0,01$). Kropkowane poziome linie wskazują odpowiednio górną i dolną granicę normy (A – D, F) i dolną granicę normy (E).

4.3.1. Tempo wzrostu

W czasie badania nie odnotowano istotnych statystycznie zmian dla tempa wzrostu wyrażonego jako mediana wskaźnika z-score ($p > 0,05$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 29.

Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR		12 mies. leczenia BUR	
	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.
Tempo wzrostu, wskaźnik z-score ^a , mediana (IQR)				
<i>Ewert 2023</i>	-2,6 (-3,0; -1,8)	-1,8 (-3,0; -1,4)	-2,5 (-3,0; -1,81)	-1,7 (-3,6; -1,1)

^a Wzrost wartości z-score świadczy o wzroście tempa wzrostu. Wskaźnik z-score jest miarą ile standardowych odchyłeń poniżej lub powyżej danej populacji jest wynik. W celu obliczenia wskaźnika z-score wykorzystano skalę Tannera dopasowaną do wieku i płci.

4.3.2. Metabolizm kości

4.3.2.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

Mediana stężenia ALP stale ulegała redukcji podczas stosowania BUR. Mediana wskaźnika z-score dla stężenia ALP w 12 miesiącu badania wyniosła 1,2 u dzieci <12 r.ż. oraz 1,3 u młodzieży ≥12 r.ż. ($p < 0,001$ dla porównania wewnątrz grup względem wartości wyjściowej, $p > 0,05$ dla porównania dzieci vs młodzież). Wyniki ALP zawierały się w zakresie referencyjnym dopasowanym do wieku u ok. 80% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 30.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR		6 mies. leczenia BUR		12 mies. leczenia BUR	
	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.
Stężenie ALP, mediana (IQR) [U/l]						
<i>Ewert 2023</i>	439 (394; 561) ^a	430 (317; 577) ^a	366 (321; 449) ^b	325 (232; 425) ^b	322 (282; 384) ^c	270 (205; 407) ^b
Wskaźnik z-score dla stężenia ALP, mediana (IQR)						
<i>Ewert 2023</i>	2,8 (2,1; 3,8) ^a	2,7 (1,8; 3,3) ^a	1,8 (1,0; 2,7) ^b	1,8 (0,8; 2,2) ^b	1,2 (0,5; 2,0) ^c	1,3 (0,5; 1,7) ^b

Wskaźnik z-score jest miarą ile standardowych odchyłeń poniżej lub powyżej danej populacji jest wynik

Literami ^{a,b,c} określono czy różnica wewnątrzgrupowa jest istotna statystycznie. Wartości, które nie mają wspólnych liter różnicą się istotnie statystycznie od wartości dla innych punktów czasowych.

4.4. Walker 2023

W badaniu obserwacyjnym *Walker 2023* porównano wyniki uzyskiwane u chorych w momencie rozpoczęcia leczenia BUR względem momentu w czasie leczenia BUR (ostatniej oceny klinicznej chorego).

Mediana czasu leczenia BUR wyniosła 3,3 lat (IQR 2,6; 3,7).

Oceny skuteczności dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- tempo wzrostu i wysokość;
- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości.

Szczegółowe informacje przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

4.4.1. Homeostaza fosforanów

4.4.1.1. Obniżone i prawidłowe stężenie fosforanów

W czasie leczenia BUR obniżone stężenie fosforanów z surowicy raportowano u ok. 49% chorych. Prawidłowe stężenie fosforanów również odnotowano u ok. 49% chorych. Dla 1 chorego nie dysponowano aktualną oceną stężenia fosforanów.

Autorzy publikacji zaprezentowali również wykres pudełkowy dla standaryzowanej wartości stężenia fosforu uzyskanej poprzez podzielenie aktualnej wartości fosforu przez dolną granicę zakresu prawidłowego dla danego wieku. Wykres wskazuje na tendencję w kierunku normalizacji stężenia fosforu w czasie leczenia (

Rysunek 14).

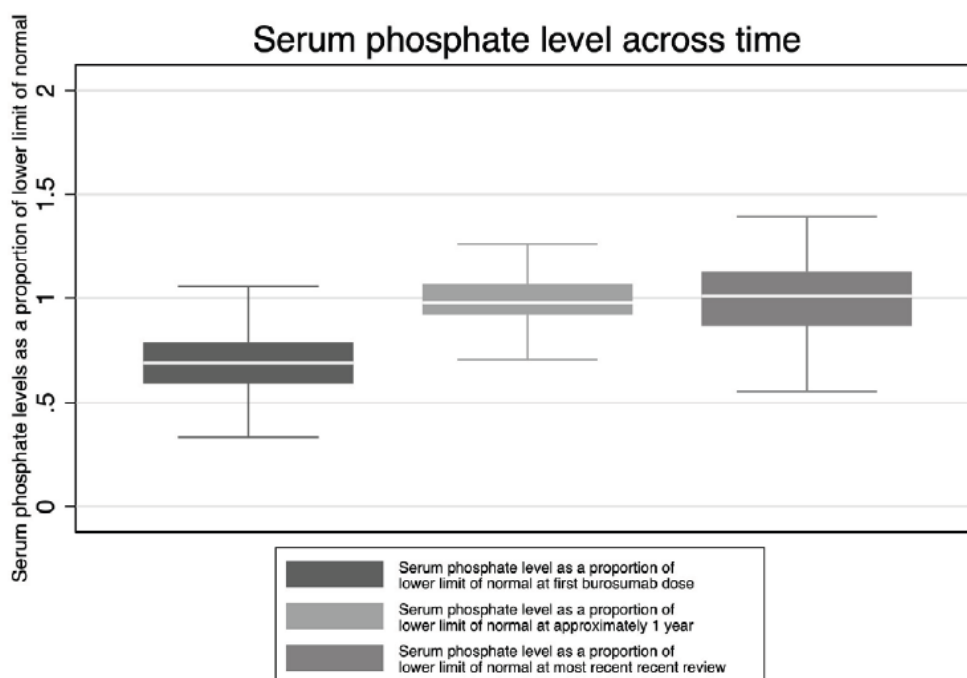
Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Obniżone i prawidłowe stężenie fosforanów na podstawie badania obserwacyjnego *Walker 2023*

Badanie	BUR	
	n (%)	N
Obniżone stężenie fosforanów, n (%)		

Badanie	BUR	
	n (%)	N
Walker 2023	27 (49,1)	55
Prawidłowe stężenie fosforanów, n (%)		
Walker 2023	27 (49,1)	55

Rysunek 14.
Wykresy pudełkowe dla stężenia fosforu w surowicy na podstawie badania Walker 2023



Serum phosphate level standardised by dividing actual phosphate level for lower limit of normal for that age

4.4.1.2. Stężenie fosforu, witaminy D, wskaźników TmP/GFR i TRP

W czasie leczenia BUR raportowano istotny statystycznie wzrost (poprawę) stężenia fosforanów w surowicy (mediana wartości początkowej: 0,81 mmol/l vs mediana podczas ostatniej oceny klinicznej: 1,06; $p < 0,01$).

Stężenie witaminy D również wzrosło w czasie leczenia BUR, przy czym różnica w medianie stężenia na początku badania względem ostatniej oceny klinicznej nie była istotna statystycznie (68 vs 88 nmol/l; $p = 0,06$). Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania 31 spośród 55 chorych włączonych do badania jednocześnie stosowało witaminę D.

W czasie badania odnotowano również istotny statystycznie wzrost (poprawę) wskaźnika TmP/GFR wyrażonego w postaci mediany (0,57 vs 1,01 mmol/l) oraz mediany TRP (83% vs 94%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Zmiana stężenia fosforu, witaminy D oraz wskaźniki TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego *Walker 2023*

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR	W czasie leczenia BUR – ostatnia ocena kliniczna	Zmiana wyniku, IS
Stężenie fosforu w surowicy, mediana [mmol/l]			
<i>Walker 2023</i>	0,81	1,06	TAK; $p < 0,01$
Stężenie witaminy D, mediana [nmol/l]			
<i>Walker 2023</i>	68	88	NIE; $p = 0,06$
Wskaźnik TmP/GFR, mediana [mmol/l]			
<i>Walker 2023</i>	0,57	1,01	TAK; $p < 0,01$
Procentowa wartość TRP [%], mediana			
<i>Walker 2023</i>	83	94	TAK; $p < 0,01$

4.4.2. Tempo wzrostu i wysokość

Na początku badania mediana wskaźnika z-score dopasowanego do wieku i płci wyniosła -1,19 (IQR: -2,32; -0,61). W czasie ostatniej oceny klinicznej mediana wskaźnika z-score wzrosła do wartości -1,07 (IQR: -1,79; -0,55). Obserwowana zmiana świadczy o poprawie w zakresie wzrostu chorych. Z kolei mediana wysokości chorych wyniosła na początku badania 122,9 cm, a podczas ostatniej oceny klinicznej 141,6 cm.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania wraz z czasem leczenia wariancja wskaźnika z-score dla wzrostu malała oraz obserwowano zbliżanie się wysokości chorych w kierunku wartości prawidłowych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 33.

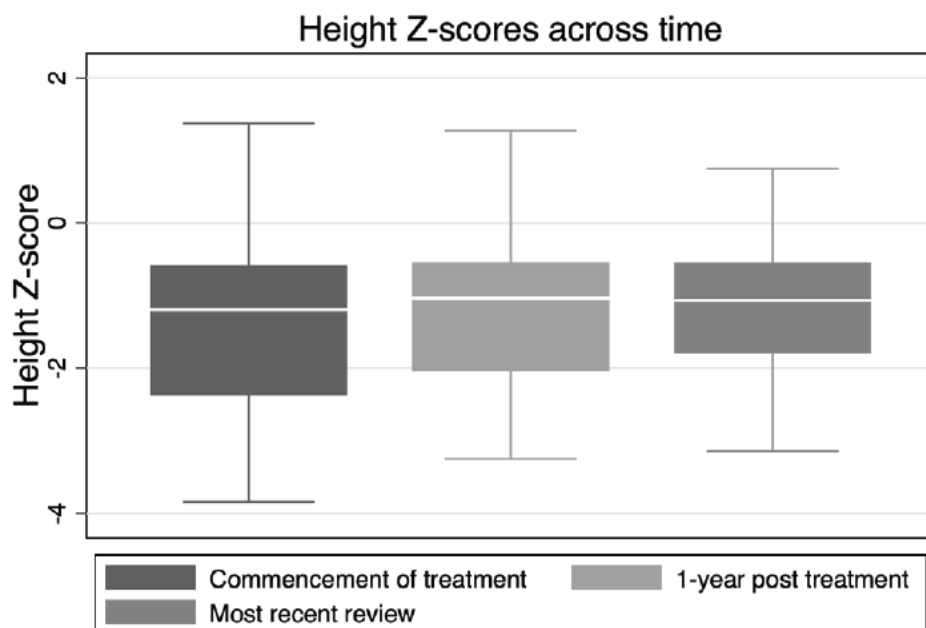
Ocena wzrostu na podstawie badania obserwacyjnego *Walker 2023*

Parametr	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR	W czasie leczenia BUR – ostatnia ocena kliniczna	Zmiana wyniku, mediana [IQR]
Tempo wzrostu, wskaźnik z-score^a, mediana [IQR]			
<i>Walker 2023</i>	-1,19 (-2,32; -0,61)	-1,07 (-1,79; -0,55)	0,23 (-0,11; 0,51) ^b
Wysokość [cm], median [IQR]			
<i>Walker 2023</i>	122,9 (88,3; 138,9)	141,6 (115,6; 155,4)	18,2 (10,0; 23,8) ^b

^a Wzrost wartości z-score świadczy o wzroście tempa wzrostu. Wskaźnik z-score jest miarą ile standardowych odchyłeń poniżej lub powyżej danej populacji jest wynik. W celu obliczenia wskaźnika z-score wykorzystano dopasowanie do wieku i płci.

^b Obliczone dla 50 chorych, dla których dostępne były wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia i dla ostatniej oceny klinicznej

Tabela 34.
Wykresy pudełkowe dla wskaźnika z-score wzrostu na podstawie badania Walker 2023



4.4.1. Metabolizm kości

4.4.1.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

W czasie leczenia BUR raportowano istotną statystycznie redukcję (poprawę) stężenia ALP (329 vs 209 U/l; $p < 0,01$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 35.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego *Walker 2023*

Parametr	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR	W czasie leczenia BUR – ostatnia ocena kliniczna	Zmiana wyniku, IS
Stężenie ALP [U/l]			
<i>Walker 2023</i>	329	209	TAK; $p < 0,01$

4.1. Brener 2022

Analizę skuteczności burosumabu w populacji pediatrycznej uzupełniono o wyniki badań obserwacyjnych, w tym o wyniki z badania prospektywnego *Brener 2022*.

W czasie 1 roku leczenia BUR obserwowano istotną statystycznie zmianę (poprawę) średniego wskaźnika z-score dla wzrostu względem wartości początkowych. Średnia wartość wskaźnika z-score dla wzrostu utrzymywała się do 3. roku (różnica między wartością w 1. a 3. roku nie była istotna statystycznie, $p=0,722$). Z kolei średnia wartość wskaźnika z-score dla BMI i masy ciała nie uległa istotnej statystycznie zmianie w czasie 3 lat obserwacji.

U wszystkich chorych odnotowano gojenie się krzywicy do 1. roku badania, a następnie utrzymywanie się tego efektu do 3. roku obserwacji. Zmiana średniej wartości RSS w 1. roku względem wartości początkowych była istotna statystycznie. Gojenie się krzywicy było zgodne z obserwowanym spadkiem ALP po 1. oraz po 3. roku leczenia ($p=0,004$ – zmiana istotna statystycznie; $p=0,386$).

U chorych z XLH stosunek wysokości miazgi do korony zęba oraz stosunek szerokości miazgi do korony zęba jest wyższy niż w populacji zdrowej. Po 3. latach leczenia BUR, stosunek wysokości miazgi do korony zęba uległ istotnej statystycznie poprawie (zmniejszył się). W przypadku stosunku szerokości miazgi do korony zęba także obserwowano poprawę w 1. roku badania oraz po 3. latach leczenia, przy czym zmiana ta nie była statystycznie znamienne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Ocena skuteczności burosumabu na podstawie badania obserwacyjnego *Brener 2022*

Parametr	Wartości początkowe	1 rok obserwacji	3 rok obserwacji	p ¹⁹	p ²⁰
Parametry biochemiczne					
Stężenie fosforu w surowicy [mg/dl], średnia (SD)	3,03 (0,85)	3,58 (0,50)	3,63 (0,53)	0,125	0,967
Stężenie wapnia [mg/dl], średnia (SD)	9,57 (0,38)	9,59 (0,39)	9,62 (0,26)	0,831	0,356
Stężenie ALP [U/l], średnia (SD)	487,3 (140,0)	337,4 (142,6)	300,4 (127,8)	0,004	0,386
Stężenie PTH [pg/ml], średnia (SD)	38,92 (20,00)	36,33 (21,28)	34,20 (14,07)	0,731	0,374
Pomiary antropometryczne					
Wzrost, z-score, średnia (SD)	-1,61 (0,79)	-1,45 (0,81)	-1,42 (0,88)	0,019	0,722
Masa ciała, z-score, średnia (SD)	-0,29 (0,70)	-0,12 (0,69)	0,17 (0,75)	0,466	0,092
BMI, z-score, średnia (SD)	0,84 (0,82)	0,82 (0,85)	1,07 (0,73)	0,926	0,111
Stan zębów					
Częstość występowania ropni zęba, n (%)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	0,582	1
Parametry radiologiczne					
RSS, mediana (zakres)	3 [1-3]	0 [0-1]	0 [0]	<0,001	0,952
Δ wieku kości [lata] ²¹	-0,27 (0,70)	-0,13 (0,51)	-0,07 (0,46)	0,419	0,087

¹⁹ Test t dla prób zależnych, porównanie wartości początkowej vs wartości w 1. roku obserwacji

²⁰ Test t dla prób zależnych, porównanie wartości w 1. roku obserwacji vs wartości w 3. roku obserwacji

²¹ Różnica między wiekiem kostnym a wiekiem chronologicznym

Parametr	Wartości początkowe	1 rok obserwacji	3 rok obserwacji	p ¹⁹	p ²⁰
Δ wieku zębów [lata] ²²	0,65 (0,74)	0,47 (1,07)	0,95 (1,35)	0,243	0,115
Stosunek wysokości miazgi do korony	0,32 (0,07)	0,33 (0,08)	0,29 (0,05)	0,287	0,009
Stosunek szerokości miazgi do korony	0,48 (0,11)	0,45 (0,11)	0,40 (0,11)	0,482	0,084

²² Różnica między wiekiem zębowym a wiekiem chronologicznym

4.2. Ertl 2022

W badaniu obserwacyjnym *Ertl 2022* porównano grupę chorych leczonych BUR z grupą kontrolną stosującą leczenie rekombinowanymi ludzkimi hormonami wzrostu. W badaniu *Ertl 2022* oceniono również skuteczność leczenia po 12 mies. terapii w porównaniu z wartościami na początku leczenia w grupie chorych przyjmujących BUR. Z uwagi na brak spełnienia kryterium włączenia dla rekombinowanych ludzkich hormonów wzrostu jako komparatora (kryteria włączenia przedstawiono szczegółowo w rozdziale 3.5) w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla grupy chorych leczonych BUR.

Do badania włączono łącznie 23 chorych (w tym 19 chorych przed okresem dojrzewania oraz 4 chorych w okresie dojrzewania) leczonych BUR.

Oceny skuteczności dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów;
- wysokość i BMI;
- metabolizm kości.

Szczegółowe informacje przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

4.2.1. Homeostaza fosforanów

W badaniu *Ertl 2022* oceniono takie parametry biochemiczne jak stężenie fosforu, witaminy D, wskaźników TmP/GR i TRP.

Raportowano wzrost mediany stężenia fosforu w surowicy w 12 mies. leczenia BUR w populacji całkowitej w porównaniu z wartościami początkowymi (odpowiednio 1,1 vs. 0,7). U żadnego chorego w grupie BUR nie stwierdzono hipofosfatemii. Wzrost wartości obserwowano również we wskaźnikach TmP/GR i TRP.

W porównaniu z wartościami na początku leczenia BUR, w 12 mies. terapii nie raportowano zauważalnych zmian stężenia 25(OH)D. W przypadku stężenia 1,25-(OH)₂D zaobserwowano wyraźny wzrost wartości, zarówno w populacji całkowitej jak i w podgrupach chorych (przed i w czasie okresu dojrzewania).

Szczegółowe informacje przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

Tabela 37.

Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźników TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego *Ertl 2022*

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR			12 mies. leczenia BUR		
	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23
Stężenie fosforu w surowicy, mediana (min, max) [mmol/l]						
<i>Ertl 2022</i>	0,7 (0,6; 1,0)	0,6 (0,7; 1,0)	0,7 (0,6; 1,0)	1,2 (0,9; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	1,1 (0,9; 1,4)
Stężenie 25(OH)D, mediana (min, max) [ng/ml]						
<i>Ertl 2022</i>	33,5 (15,0; 79,0)	35,5 (28,0; 44,0)	34,0 (15,0; 79,0)	32,0 (20,0; 64,0)	25,5 (14,0; 34,0)	31,0 (14,0; 64,0)
Stężenie 1,25(OH) ₂ D, mediana (min, max) [pg/ml]						
<i>Ertl 2022</i>	17,0 (7,0; 29,0)	39,0 (26,0; 55,0)	22,0 (7,0; 55,0)	65,0 (21,0; 86,0)	88,0 (62,0; 119,0)	65,5 (21,0; 119,0)
Wskaźnik TmP/GFR, mediana (min, max) [mmol/l]						
<i>Ertl 2022</i>	0,6 (0,5; 0,9)	0,5 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,9)	1,0 (0,7; 1,4)	1,0 (1,0; 1,3)	1,0 (0,7; 1,4)
Procentowa wartość wskaźnika TRP, mediana (min, max)						
<i>Ertl 2022</i>	84,1 (61,0; 94,5)	80,0 (74,0; 85,5)	83,3 (61,0; 94,5)	90,3 (83,0; 96,2)	89,9 (86,7; 93,5)	90,1 (83,0; 96,2)

Zakres wartości prawidłowych wskazanych przez autorów badania

fosfor w surowicy: 1-1,85 mmol/l

25(OH)D: 30-100 ng/ml

1,25(OH)₂D: 20-70 pg/ml

TmP/GFR: 1,15-2,44 mmol/l

4.2.2. Wysokość i BMI

Parametry analizowano w postaci wskaźnika odchylenia standardowego – SDS, przy zastosowaniu danych referencyjnych WHO dot. wzrostu i BMI.

Średnie wysokości SDS na początku oraz w 1. roku leczenia BUR były porównywalne u chorych przed okresem dojrzewania oraz u chorych w okresie dojrzewania i pozostały na relatywnie niezmiennym poziomie w 1 roku terapii ((odpowiednio średnia zmiana SDS (SD): 0,0 (0,3) oraz 0,1 (0,3)).

Średnia zmiana wartości SDS dla parametru BMI na początku oraz w 1. roku terapii BUR była porównywalna w podgrupie chorych przed okresem dojrzewania ((zmiana BMI, średnia SDS (SD): 0,0 (0,4)). W grupie chorych w okresie dojrzewania wartości BMI wzrosły w 1. roku terapii ((zmiana BMI, średnia SDS (SD): 1,1 (1,3)).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 38.
Zmiana wysokości i BMI na podstawie badania obserwacyjnego Ertl 2022

Badanie	12 mies. leczenia BUR		
	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23
Zmiana wysokości $\Delta B_0 - B_1$, średnia SDS (SD)			
<i>Ertl 2022</i>	0,0 (0,3)	0,1 (0,3)	0,0 (0,3)
Zmiana BMI $\Delta B_0 - B_1$, średnia SDS (SD)			
<i>Ertl 2022</i>	0,0 (0,4)	1,1 (1,3)	0,2 (0,7)

Wzrost i wagę mierzono podczas wizyt kontrolnych co najmniej 2 razy w roku podczas stosowania konwencjonalnej terapii i co 3 miesiące w trakcie terapii BUR. Do pomiaru wysokości zastosowano stadiometr Harpendena.

Parametry analizowano w postaci wskaźnika odchylenia standardowego – SDS, przy zastosowaniu danych referencyjnych WHO dot. wzrostu i BMI.

W celu porównania wyniku pojedynczej obserwacji z danymi populacyjnymi oblicza się wskaźnik odchylenia standardowego według następującego wzoru: $(X-M)/SD$, gdzie X to wzrost dziecka w danym wieku, M – średni wzrost dzieci zdrowych w danym wieku, SD – odchylenie standardowe od M. B0 – początek badania, B1 – rok leczenia BUR [Zachurzok-Buczyńska 2003, WHO 2019].

4.2.3. Metabolizm kości

4.2.3.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

W czasie 12 mies. leczenia, raportowano normalizację stężenia ALP u chorych z grupy BUR. W momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana stężenia ALP w populacji całkowitej wyniosła 389,0 U/l, natomiast w 12. mies. leczenia wartość mediany uległa redukcji (poprawie) do 273,0 U/l.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 39.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego *Ertl 2022*

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR			12 mies. leczenia BUR		
	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23
Stężenie ALP, mediana (min, max) [U/l]						
<i>Ertl 2022</i>	389,0 (271,0; 544,0)	364,5 (283,0; 1136,0)	389,0 (271,0; 1136,0)	274,0 (166,0; 480,0)	176,5 (127,0; 740,0)	273,0 (127,0; 740,0)

Zakres wartości prawidłowych wskazanych przez autorów badania dla ALP
 przed okresem dojrzewania: 50-390 U/l
 w okresie dojrzewania: 131-424 U/l

4.3. Gadion 2022

W badaniu obserwacyjnym *Gadion 2022* porównano grupę leczoną BUR (u chorych wcześniej stosujących TK) z grupą leczoną TK. Kryterium kwalifikacji do badania obejmowało minimalny okres obserwacji stomatologicznej wynoszący 1 rok podczas stosowania danej interwencji. Do badania włączono łącznie 33 chorych leczonych BUR oraz 38 chorych leczonych TK.

W badaniu oceniano parametry stomatologiczne, w tym ropnie zębowe oraz zapalenie tkanki łącznej w okolicy szczękowo-twarzowej.

4.3.1. Parametry stomatologiczne i ALP

Średnia liczba ropni zębowych na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc) w grupie BUR była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą TK (0,01 vs 0,04; $p=0,04$). Średnia liczba zapaleń tkanki łącznej w okolicy szczękowo-twarzowej na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc) była numerycznie niższa w grupie BUR vs TK, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie (0,002 vs 0,007; $p=0,23$). Odsetek chorych z próchnicą podczas obserwacji był taki sam w obu grupach (ok. 18% chorych).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 40.

Ocena skuteczności burosumabu na podstawie badania obserwacyjnego *Gadion 2022* – populacja całkowita

Badanie	Parametr	BUR N=33	TK N=38	IS
<i>Gadion 2022</i>	Czas obserwacji stomatologicznej, średnia (SD) [mies.]	27,2 (9,6)	53,9 (31,9)	TAK; $p=0,0009$
	ALP, średnia (SD) [IU/l]	339,8 (125,7)	385,8 (147,7)	NIE; $p=0,17$
	Liczba ropni zębowych na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc), średnia (SD)	0,01 (0,03)	0,04 (0,05)	TAK; $p=0,04$
	Liczba zapaleń tkanki łącznej w okolicy szczękowo-twarzowej na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc), średnia (SD)	0,002 (0,008)	0,007 (0,02)	NIE; $p=0,23$
	Próchnica zębów podczas obserwacji stomatologicznej, n (%)	6 (18,2)	7 (18,4)	NIE; $p=0,98$

W badaniu 19 chorych w grupie BUR mogło zostać włączonych zarówno do grupy BUR jak i grupy TK, ponieważ ich okres obserwacji stomatologicznej wynosił ≥ 1 rok podczas każdego leczenia (TK \rightarrow BUR). Aby wykluczyć włączenie tych chorych do 2 grup zdecydowano się wykonać dodatkowy wariant analizy, w której oceniono 19 chorych w momencie leczenia TK vs po zmianie leczenia na BUR. Wyniki uzyskane dla tego wariantu określono jako zbieżne z wynikami dla populacji całkowitej z badania.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 41.
Ocena skuteczności burosumabu na podstawie badania obserwacyjnego *Gadion 2022*
– subpopulacja z badania leczona zarówno BUR i TK

Badanie	Parametr	BUR N=19	BUR \rightarrow TK N=19	IS
<i>Gadion 2022</i>	Czas obserwacji stomatologicznej, średnia (SD) [mies.]	27,7 (8,1)	37,2 (27,8)	NIE; p=0,19
	ALP, średnia (SD) [IU/l]	297,8 (100,2)	451,0 (147,2)	TAK; p<0,0001
	Liczba ropni zębowych na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc), średnia (SD)	0,007 (0,02)	0,08 (0,1)	TAK; p=0,01
	Liczba zapaleń tkanki łącznej w okolicy szczękowo-twarzowej na miesiąc obserwacji stomatologicznej (n/miesiąc), średnia (SD)	0,002 (0,009)	0,005 (0,02)	NIE; p=0,43
	Próchnica zębów podczas obserwacji stomatologicznej, n (%)	4 (21,0)	2 (10,5)	NIE; p=0,68

4.4. *Paloian 2022*

Analizę skuteczności burosumabu w populacji pediatrycznej z XLH uzupełniono o wyniki badań obserwacyjnych, w tym o wyniki z badania retrospektywnego, jednoramiennego *Paloian 2022*.

Oceny skuteczności dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- ocena ciężkości krzywicy w skali RSS;
- wysokość mierzona w pozycji stojącej;
- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości.

Przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

4.4.1. Ocena krzywicy wg RSS

Średni wynik RSS w analizowanej populacji chorych, mierzony na podstawie radiogramów kończyn dolnych, przed rozpoczęciem stosowania burosumabu wynosił 3. Średni wynik RSS na podstawie pierwszego radiogramu po zastosowaniu burosumabu wynosił 2,1. Natomiast średni wynik RSS na podstawie najbardziej aktualnego radiogramu, który został wykonany podczas przyjmowania burosumabu wynosił 1,4.

Zmiana wyniku RSS w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu *Paloian 2022* wynosiła – 1,6 w ocenie najaktualniejszego radiogramu podczas terapii BUR. Wynik był istotny statystycznie.

Ujemna zmiana wyniku (redukcja wyniku) świadczy o poprawie krzywicy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RSS kończyn dolnych względem wartości początkowych na podstawie badania *Paloian 2022*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR		IS**
			Średnia [pkt.]*	N	
Wynik wg RSS kończyn dolnych					
<i>Paloian 2022</i>	b/d ²³	Zmiana wyniku RSS na podstawie najaktualniejszego radiogramu po zastosowaniu BUR względem wartości początkowej	-1,6	12	TAK p<0,001

* na podstawie obliczeń własnych

** podane przez autorów publikacji

4.4.2. Wysokość mierzona w pozycji stojącej

W badaniu *Paloian 2022* w 24. miesiącu obserwacji raportowano istotną statystycznie średnią poprawę wskaźnika z-score względem wartości początkowej, która wynosiła 0,94. Istotnie statystycznie wyniki raportowano również dla 6, 12 i 18 miesięcy – odpowiednio: 0,35, 0,6, 0,72. Dodatnia zmiana wyniku świadczy o wzroście wysokości w pozycji stojącej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Wysokość mierzona w pozycji stojącej względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR		IS*
			Średnia	N	
Wysokość mierzona w pozycji stojącej					
<i>Paloian 2022</i>	24 mies.	Zmiana względem wartości początkowej wskaźnika z-score	0,94	12	TAK p<0,01

* podane przez autorów publikacji

²³ W publikacji podano, iż wyjściowe radiogramy uzyskano w czasie 1 roku przed rozpoczęciem stosowania burosumabu, natomiast po rozpoczęciu leczenia burosumabem uzyskano co najmniej 2 zestawy radiogramów

4.4.3. Homeostaza fosforanów

4.4.3.1. Stężenie fosforu, wydalanie fosforanów i wskaźnik TmP/GFR

Do badania *Paloian 2022* włączono chorych wcześniej leczonych terapią konwencjonalną. Wszyscy chorzy w badaniu (N=12) mieli hipofosfatemię w oparciu o dopasowane do wieku i płci normatywne wartościowe podczas konwencjonalnej terapii.

W badaniu *Paloian 2022* obserwowano korzystny wpływ burosumabu na stężenie fosforanów – raportowano dodatnią zmianę stężenia fosforanów w 12. miesiącu obserwacji względem wartości początkowych, która wynosiła 0,9 mg/dl. Wynik był znamieny statystycznie. Wzrost stężenia fosforanów świadczy o skuteczności leczenia.

Wydalanie fosforanów z moczem było mierzone za pomocą frakcyjnego wydalania (FE) fosforanów oraz maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR). W badaniu *Paloian 2022* średni poziom FE fosforanów obniżył się w stosunku do wartości wyjściowej w 12. mies. o -19%. Zmiana była istotna statystycznie. W badaniu nastąpiło istotne statystycznie podwyższenie resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR) w 12. mies. względem wartości początkowej o 1,29 mmol/l.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Zmiana stężenia fosforu, ALP, PTH oraz FE fosforanów i TmP/GFR

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR		IS**
			Średnia*	N	
Stężenie fosforu w surowicy [mg/dl]					
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	0,9	12	TAK p<0,001
Stężenie nienaruszonego parathormonu [pg/ml]					
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	-32,0	12	TAK p=0,02
FE fosforanów wydalanych z moczem [%]					
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	-19	12	TAK p=0,02
TmP/GFR [mmol/l]					
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	1,29	12	TAK p<0,001
Ca/Cr [mg/mg]					

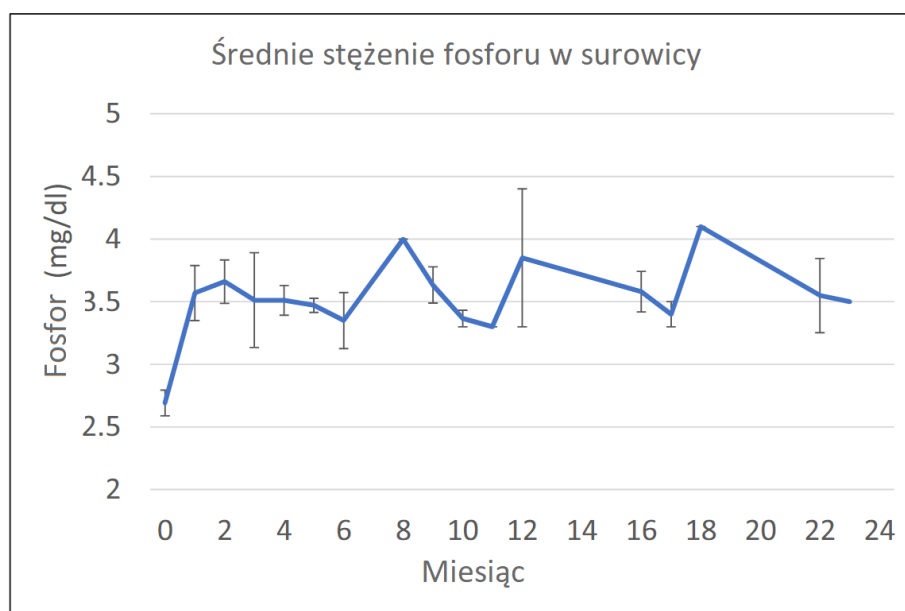
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR		IS**
			Średnia*	N	
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	0,02	12	NIE p=0,4

*na podstawie obliczeń własnych

** podane przez autorów publikacji

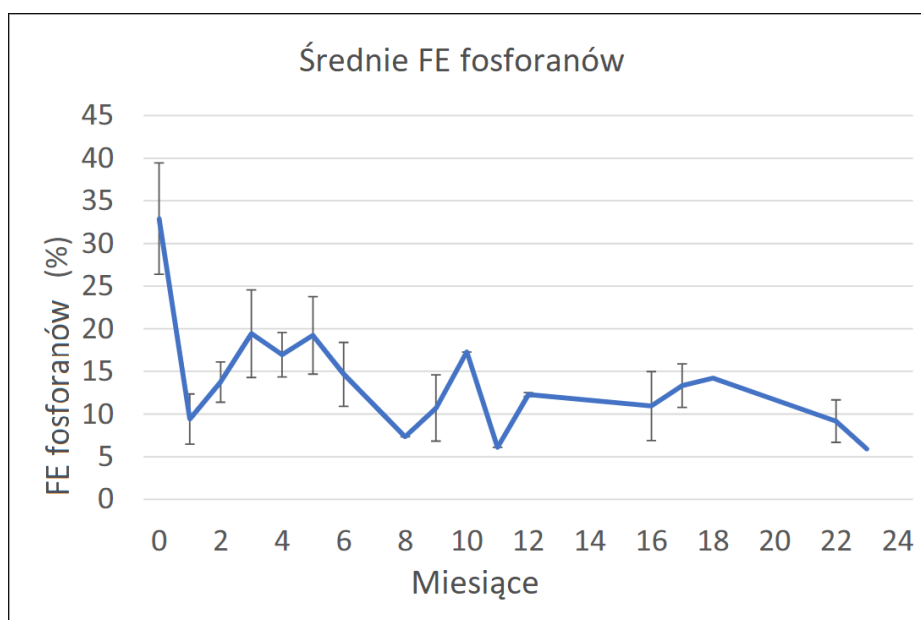
Rysunek 15.

Średnie stężenie fosforu w surowicy w czasie trwania badania *Paloian 2022*

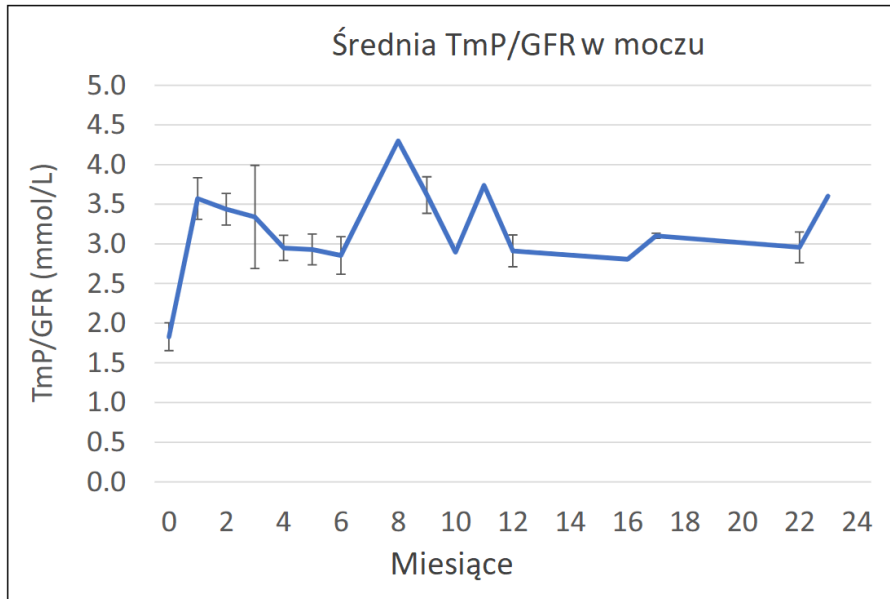


Rysunek 16.

Średnie FE fosforanów w czasie trwania badania *Paloian 2022*



Rysunek 17.
Średnia TmP/GFR w moczu w czasie trwania badania *Paloian 2022*



4.4.4. Metabolizm kości

4.4.4.1. Stężenie ALP

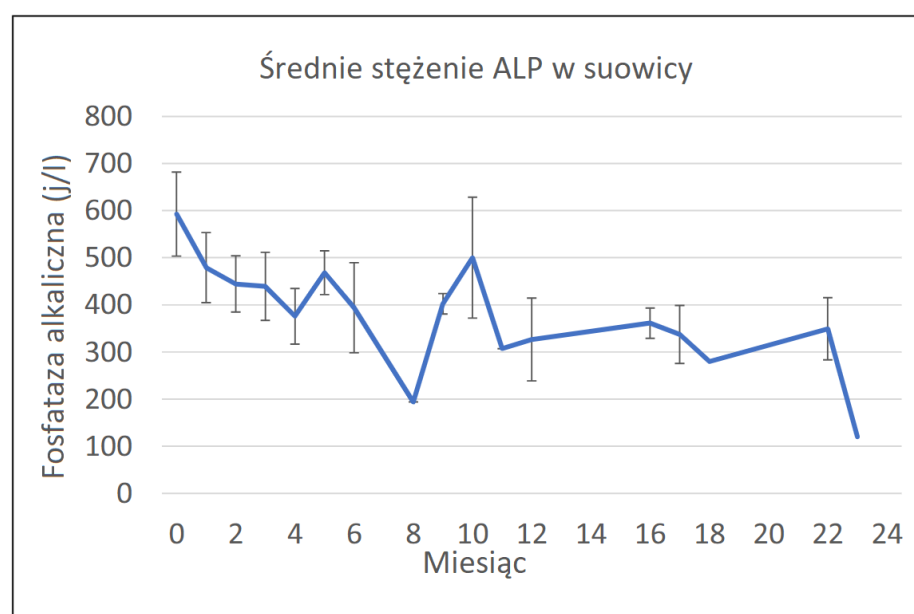
W badaniu *Paloian 2022* zmiana stężenia ALP w stosunku do wartości wyjściowej w 12. mies. wynosiła -185 U/l. Zmiana wyniku była istotna statystycznie. Redukcja stężenia ALP świadczy o skuteczności leczenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 45.
Zmiana stężenia ALP na podstawie badania *Paloian 2022*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR		IS**
			Średnia*	N	
Stężenie fosforu w surowicy [mg/dl]					
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	0,9	12	TAK p<0,001
Stężenie fosfatazy alkalicznej [j/l]					
<i>Paloian 2022</i>	12 mies.	Zmiana względem wartości początkowej	-185	12	TAK p=0,001

Rysunek 18.
Średnie stężenie ALP w surowicy w czasie trwania badania *Paloian 2022*



4.5. Opisy przypadków dzieci w wieku 13-17 lat

Ze względu na brak danych z badań klinicznych, do niniejszej analizy włączono również dane z opisów przypadków, przedstawione dla młodzieży w wieku 13-17 lat poddanych leczeniu produktem leczniczym Crysvita®.

Szczegółowe opisy znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Opis przypadków stosowania produktu leczniczego Crysvita® w praktyce klinicznej

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem Crysvita®)	Dawka Crysvita®	Opis przypadku (po podaniu Crysvita®)
Przypadek 1 (Baradhi 2022)	14 lat mężczyzna rasa: biała (University of Oklahoma School of Community Medicine, Tulsa, USA)	<p><u>Przebieg choroby:</u> historia choroby zgodna z dziecięcą postacią XLH: ból i wygięcie nóg (widoczne głównie podczas stania i poruszania się) z towarzyszącą hipofosfatemią. Przebieg z nadczynnością przytarczyc i wapnicą nerek, prawidłowe wyniki badania krążeniowo-oddechowego, podwyższone ciśnienie krwi 140/80 mmHg, radiogramy obu kończyn dolnych wykazały symetrycznie wyglądające niewielkie boczne wygięcia każdego z trzonów kości udowej wraz z deformacją szpotałości piszczeli bez żadnych innych ostrych zmian kostnych.</p> <p>Prawidłowa czynność nerek w badaniach laboratoryjnych, stężenie kreatyniny 0,67 mg/dl, wapń 9,1 mg/dl, albumina 4,1 g/dl, fosfor 2,2 mg/dl. Stężenie nienaruszonego parathormonu (PTH) wynosiło 157 pg/ml, witaminy D 25 – 27 ng/ml. W USG nerek stwierdzono nerki wielkości 11,8 cm ze zwiększoną gęstością w całej piramidzie rdzenia nerki co odpowiada wapnicy nerek;</p> <p><u>Mutacja genu PHEX:</u> tak;</p> <p><u>Wywiad rodzinny:</u> rozpoznanie XLH u matki – minimalne objawy choroby, potwierdzona mutacja w genie PHEX u brata;</p> <p><u>Początkowe leczenie:</u> doustna suplementacja fosforu i kalcytriolu. Dawkę kalcytriolu zwiększono w celu zahamowania parathormonu i rozpoczęto suplementację cytrynianem z powodu hipocytraturii i nefrokalcynozy. Kontynuowano suplementację kalcytriolem i fosforem oraz cholekalcyferolem w celu skorygowania całkowitego stężenia witaminy D ze ścisłą obserwacją podwyższonego ciśnienia tętniczego, które utrzymywało się pomimo modyfikacji diety, chory ostatecznie zaczął przyjmować lizynopryl w celu kontrolowania nadciśnienia. Chory przyjmował >15 tabletek dziennie i doświadczył znacznego obciążenia chorobą i pogorszenia jakości życia.</p>	<p><u>Początkowa dawka:</u> BUR 0,8 mg/kg s.c.Q2W, ścisła kontrola laboratoryjna co 2-4 tygodni. Leczenie BUR rozpoczęto po okresie wyptukiwania trwającym tydzień, odstawiając wszystkie suplementy witaminy D i fosforu.</p>	<p>Stężenie fosforu w surowicy przed rozpoczęciem stosowania BUR: 1,2 mg/dl.</p> <p>W czasie 4 tyg. po rozpoczęciu leczenia stężenie fosforu zwiększyło się do 3,4 mg/dl i utrzymało w prawidłowym zakresie wraz z prawidłowym stężeniem wapnia.</p> <p>Obciążenie chorego związane z ilością przyjmowanych tabletek zostało znacząco zredukowane poprzez przyjmowanie jednej tabletki dziennie, co znacząco poprawiło również jakość życia chorego.</p> <p>Jedynym dodatkowo przyjmowanym lekiem był lizynopryl, przyjmowany w celu kontroli nadciśnienia.</p> <p>Poprawie uległ poziom energii chorego oraz bóle mięśniowo-szkieletowe.</p>

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem Crysvita®)	Dawka Crysvita®	Opis przypadku (po podaniu Crysvita®)
Przypadek 2 (Jurca 2022)	13 lat i 6 miesięcy kobieta rasa: b/d (Wydział Genetyki Powiatowego Szpitala Klinicznego Ratownictwa, Oradea, Rumunia)	<p><u>Przebieg choroby:</u> bardzo niski wzrost: 131 cm, normalna masa ciała: 39 kg. Stwierdzono lejkowatą klatkę piersiową, skoliozę piersiowo-lędźwiową, bruzdę Harrisona i różaniec krzywiczy.</p> <p>Badanie układu mięśniowo-szkieletowego wykazało pogrubienie nadgarstków i kostek, silne obustronne wygięcie kończyn dolnych (<i>genu varum</i>). Trudności z chodzeniem: powolny chód, chód kaczkowaty i wyraźne zmęczenie po pokonywaniu krótkich dystansów (50 m), częste zatrzymywanie się, odległość międzykłykciowa wynosząca 39 cm. Niedowidzenie w badaniu okulistycznym.</p> <p>Wyniki badań laboratoryjnych: stężenie fosforu 1,85 mg/dl, stężenie fosfatazy alkalicznej 488 j/l, wapno 10,2 mg/dl, FGF23 201 kRU/l, PTH 24 pg/ml, kalcytriol 59,5 pg/ml, GFR 122,3 ml/min.;</p> <p><u>Mutacja genu PHEX:</u> tak (nonsensowna mutacja w eksonie 5);</p> <p><u>Wywiad rodzinny:</u> młodzi, niespokrewnieni rodzice; dziadek matki cierpiał na dysharmonijną karłowatość, rozdzierający ból kości, kołyszący się chód i umiarkowaną szpotowatość kolan;</p> <p><u>Początkowe leczenie:</u> klasyczne leczenie XLH polega na podawaniu fosforanu i kalcytriolu. Fosforan podaje się w dawkach 20–60 mg/kg/dobę, 4–6 razy/dobę, stosowane niekonsekwentnie przez rok i przerwane z nieznanых powodów.</p>	<p><u>Początkowa dawka:</u> BUR 0,8 mg/kg s.c. Q2W z możliwością zwiększenia dawki o 0,4 mg/kg w przypadku nieosiągnięcia prawidłowego poziomu fosforu w surowicy, bez przekraczania maksymalnej dawki 2 mg/kg²⁴.</p> <p>Leczenie fosforanami i kalcytriolem przerwano na tydzień przed rozpoczęciem leczenia BUR.</p>	<p><u>Rozpoczęcie leczenia BUR:</u> Klatka piersiowa: dyskretna prawostronnie wypukła skolioza grzbietowo-lędźwiowa Kość udowa (obustronnie): skolioza kości udowej, powiększenie przynasady i nasady dalszej. Kolano, noga, kostka (obustronnie): duża skolioza kości piszczelowej; łagodna deformacja kości strzałkowej. Powiększenie bliższej i dalszej nasady i przynasady kości piszczelowej. Demineralizacja kości szkieletu na zdjęciu rentgenowskim, z drobnymi, nieprzezroczystymi liniami. Wiek kostny odpowiada wiekowi chronologicznemu.</p> <p><u>1 rok po rozpoczęciu leczenia BUR</u> Obustronna skolioza kości udowej (w szpotowości). Zaznaczona obustronna skoliozostza piszczelowa. Łagodna dwustronna deformacja kości strzałkowej. Pod wpływem stosowania burosumabu stężenie fosfatazy i fosfatazy alkalicznej zbliżyły się do wartości normalnych: stężenie fosforu 2,6 mg/dl, stężenie fosfatazy alkalicznej 159 j/l, wapno 9,5 mg/dl, PTH 63 pg/ml, kalcytriol 83,7 pg/ml, GFR 142,7 ml/min.</p>
Przypadek 3 (Mindler 2022)	15 lat i 10 miesięcy mężczyzna	<p><u>Przebieg choroby:</u> wadliwa rotacja kości udowej na podstawie analizy chodu, patologiczna progresja wewnętrzna stopy (palca)</p> <p><u>Mutacja genu PHEX:</u> b/d;</p>	<p><u>Początkowa dawka:</u> BUR 0,4 mg/kg.</p>	<p>Stężenie fosforanu w surowicy i fosfatazy alkalicznej uległy normalizacji pod wpływem niskich dawek BUR.</p>

²⁴ Dawki zwiększono stopniowo, aż do uzyskania prawidłowego stężenia fosforu: dla opisanej chorej stężenie fosforu normalizowało się po 3 miesiącach leczenia. Konieczne było stopniowe zwiększanie dawki o 0,4 mg/kg. Po roku od rozpoczęcia leczenia dawka wynosiła 1,2 mg/kg/2 tyg. (50 mg/2 tyg.)

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem Crysvita®)	Dawka Crysvita®	Opis przypadku (po podaniu Crysvita®)
	rasa: b/d (<i>Vienne Bone and Growth Center</i>)	<u>Wywiad rodzinny:</u> <i>familial case</i> – przypadek wydaje się mieć podłoże genetyczne, dotycząc więcej członków rodziny. Jednak jedna genetyczna przyczyna lub wyjaśnienie nie jest znane; <u>Początkowe leczenie:</u> leczenie konwencjonalne rozpoczęto w okresie niemowlęcym i zmieniono na BUR w wieku 15,8 lat z powodu znacznego nasilenia objawów biochemicznych i radiologicznych krzywicy od początku dojrzewania w wieku 13,5 lat.	<u>Dawka po rocznej obserwacji:</u> BUR 0,6 mg/kg.	Wzrost liniowy pozostawał stabilny przy -2SDS od początku leczenia przeciwciałem. Początek deformacji w płaszczyźnie czołowej kończyny dolnej był początkowo obserwowany w wieku 14 lat. W okresie poniżej 12 miesięcy leczenia BUR szpotawość i malrotacja kończyn dolnych pozostały niezmienione. Udokumentowano poprawę laboratoryjnych i krzywiczych zmian nasadowych oraz poprawę dolegliwości bólowych kolana.
Przypadek 4 (<i>Martín Ramos 2020</i>)	16 lat kobieta rasa: b/d (3 ośrodki, Hiszpania)	<u>Przebieg choroby:</u> brak aktywnych zmian radiologicznych krzywicy, hipofosfatemia, prawidłowe stężenia wapnia i 25(OH)D w surowicy, prawidłowe stężenie nienaruszonego PTH w surowicy, uginanie nóg, brak nieprawidłowości dentystrycznych. Wzrost 144,5 cm, masa ciała 46 kg, BMI 22,03 kg/m ² . Wyniki badań laboratoryjnych: fosforan w surowicy 1,7 mg/dl, stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy 516 j/l, stężenie kalcytriolu w surowicy 22,0 pg/ml, PTH w surowicy 22 pg/ml, kanalikowa reabsorpcja fosforanów 32%, kanalikowa maksymalna resorpcja fosforanów dla szybkości filtracji kłębuszkowej 0,54 mg/dl. <u>Mutacja genu PHEX:</u> tak (heterozygota); <u>Wywiad rodzinny:</u> b/d; <u>Początkowe leczenie:</u> konwencjonalne leczenie.	<u>Początkowa dawka:</u> BUR s.c. 0,4 mg/kg a następnie 0,8 mg/kg Q2W. Dawka nie wymagała modyfikacji. Suplementy fosforanowe i 1-hydroksypochoodne witaminy D przerwano na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia BUR.	Normalizacja fosforanów w surowicy nastąpiła u wszystkich chorych i była związana z większym wchłanianiem zwrotnym fosforanów w nerkach, na co wskazuje wzrost kanalikowej reabsorpcji fosforanów oraz kanalikowej maksymalnej resorpcji fosforanów dla szybkości filtracji kłębuszkowej. Wzrost pozostał niezmieniony (chora w wieku pokwitania). Nie wystąpiły nowe zmiany radiologiczne, wapnica nerek ani problemy z zębami. Nie wystąpiły nowe objawy wapnicy nerek po 1 roku leczenia BUR BUR był dobrze tolerowany i nie wykryto żadnych ciężkich działań niepożądanych.
Przypadek 5 (<i>Martín Ramos 2020</i>)	13 lat mężczyzna rasa: b/d (3 ośrodki, Hiszpania)	<u>Przebieg choroby:</u> brak aktywnych zmian radiologicznych krzywicy, hipofosfatemia, prawidłowe stężenia wapnia i 25(OH)D w surowicy, łagodnie podwyższone stężenie łagodne podwyższenie stężenie nienaruszonego PTH w surowicy (GGN 65 pg/ml), uginanie nóg, skafocefalia, nieprawidłowości dentystryczne. Wzrost 136,0 cm, masa ciała 43,7 kg, BMI 23,63 kg/m ² .		Normalizacja fosforanów w surowicy nastąpiła u wszystkich chorych i była związana z większym wchłanianiem zwrotnym fosforanów w nerkach, na co wskazuje wzrost kanalikowej reabsorpcji fosforanów oraz kanalikowej maksymalnej resorpcji fosforanów dla szybkości filtracji kłębuszkowej.

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem Crysvita®)	Dawka Crysvita®	Opis przypadku (po podaniu Crysvita®)
		<p>Wyniki badań laboratoryjnych: fosforan w surowicy 2,3 mg/dl, stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy 1 093 j/l, stężenie kalcytriolu w surowicy 13,4 pg/ml, PTH w surowicy 83 pg/ml, kanalikowa reabsorpcja fosforanów 85%, kanalikowa maksymalna resorpcja fosforanów dla szybkości filtracji kłębuszkowej 1,99 mg/dl.</p> <p><u>Mutacja genu PHEX</u>: tak (hemizygota);</p> <p><u>Wywiad rodzinny</u>: b/d;</p> <p><u>Początkowe leczenie</u>: konwencjonalne leczenie.</p>		<p>Wzrost uległ poprawie (średnia zmiana +0,16).</p> <p>Nie wystąpiły nowe zmiany radiologiczne, wapnica nerek ani problemy z zębami.</p> <p>Nie wystąpiły nowe objawy wapnicy nerek po 1 roku leczenia BUR.</p> <p>BUR był dobrze tolerowany i nie wykryto żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p>
Przypadek 6 (Martín Ramos 2020)	13 lat kobieta rasa: b/d (3 ośrodki, Hiszpania)	<p><u>Przebieg choroby</u>: brak aktywnych zmian radiologicznych krzywicy, hipofosfatemia, prawidłowe stężenia wapnia i 25(OH)D w surowicy, prawidłowe stężenie nienaruszonego PTH w surowicy, uginanie nóg, nieprawidłowości dentystyczne. Wzrost 155,6 cm, masa ciała 53,5 kg, BMI 22,27 kg/m².</p> <p>Wyniki badań laboratoryjnych: fosforan w surowicy 1,7 mg/dl, stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy 605 j/l, stężenie kalcytriolu w surowicy 23,0 pg/ml, PTH w surowicy 40 pg/ml, kanalikowa reabsorpcja fosforanów 80%, kanalikowa maksymalna resorpcja fosforanów dla szybkości filtracji kłębuszkowej 1,36 mg/dl.</p> <p><u>Mutacja genu PHEX</u>: tak (heterozygota);</p> <p><u>Wywiad rodzinny</u>: b/d;</p> <p><u>Początkowe leczenie</u>: konwencjonalne leczenie.</p>		<p>Normalizacja fosforanów w surowicy nastąpiła u wszystkich chorych i była związana z większym wchłanianiem zwrotnym fosforanów w nerkach, na co wskazuje wzrost kanalikowej reabsorpcji fosforanów oraz kanalikowej maksymalnej resorpcji fosforanów dla szybkości filtracji kłębuszkowej.</p> <p>Wzrost pozostał niezmienny (chora w wieku pokwitania).</p> <p>Nie wystąpiły nowe zmiany radiologiczne, wapnica nerek ani problemy z zębami.</p> <p>Nie wystąpiły nowe objawy wapnicy nerek po 1 roku leczenia BUR.</p> <p>BUR był dobrze tolerowany i nie wykryto żadnych ciężkich działań niepożądanych.</p>
Seria przypadków (ab. konf. Boot 2019)	Wiek średnia: 9,8 lat kobiety	<p>Opis serii przypadków 11 dziewcząt biorących udział w badaniu CL201. Analiza obejmuje chore, u których rozwinęło się zrośnięcie płytek wzrostu w dystalnej części kości udowej i bliższej kości piszczelowej w czasie trwania badania.</p> <p>W momencie włączenia do badania średni wiek chorych wyniósł 9,8 roku. W 160 tyg. badania średni wiek chorych wyniósł 13,3 roku.</p>		<p>Poziom fosforu w surowicy u 11 dziewcząt utrzymywał się w zakresie dolnej granicy normy (3,2 mg/dl) przez cały okres badania. W przypadku 10/11 dziewcząt, u których ostatnia wizyta z otwartymi płytkami wzrostowymi miała miejsce w 88. tyg. raportowano:</p>

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem Crysvita®)	Dawka Crysvita®	Opis przypadku (po podaniu Crysvita®)
				<ul style="list-style-type: none"> • redukcję (poprawę) średniego całkowitego wyniku RSS z 2,1 na początku badania do 0,4 w 88. tyg. • wzrost (poprawę) średniego całkowitego wyniku wg RGI-C o 2,3 w 88 tyg. względem wartości początkowych. <p>Podobnie w przypadku 1 dziewczynki, której ostatnia wizyta z otwartymi płytkami wzrostowymi miała miejsce w 64. tyg. raportowano redukcję (poprawę) RSS z 1,5 do 0 w 64 tyg. oraz wzrost (poprawę) wg RGI-C o 2,7 w 64 tyg. względem wartości początkowych.</p> <p>U dziewcząt raportowano: poprawę średniego wskaźnika zniekształcenia kończyny dolnej. Ponadto średnie wyniki w zakresie sprawności sportowej/fizycznej oraz bólu/komfortu uległy poprawie z wartości wyjściowych poniżej norm populacyjnych do wartości w normach populacyjnych w 160. tyg. Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) u tych dziewcząt miały nasilenie łagodne lub umiarkowane</p>

5. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w populacji pediatrycznej

5.1. CL301

Na podstawie randomizowanego badania *CL301* w populacji pediatrycznej z XLH przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa burosumabu względem terapii konwencjonalnej (TK), na którą składały się doustny fosfor oraz aktywna witamina D.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (w tym związane z leczeniem);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (w tym związane z leczeniem);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH;
- ocena nefrokalcynozy.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

5.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Większość chorych w obydwu grupach terapeutycznych doświadczyła co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE). TEAE występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (100% vs 84,4%).

W badaniu nie wystąpił żaden przypadek TEAE prowadzącego do zgonu, TEAE prowadzącego do przerwania leczenia oraz ciężkiego TEAE związanego z leczeniem.

TEAE określono przed badaczem jako prawdopodobnie związane lub związane z leczeniem wystąpiły u ok. 59% chorych w grupie BUR oraz u ok. 22% chorych w grupie TK. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u ok. 14% chorych w grupie BUR oraz u ok. 9% chorych w grupie TK, przy czym różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Pozostałe zdarzenia miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania CL301

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR		TK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE prowadzące do zgonu										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	TEAE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Ciężkie TEAE związane z leczeniem										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Ciężkie TEAE związane z leczeniem	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Ciężkie TEAE										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Ciężkie TEAE	3 (10,3) ^a	29	3 (9,4) ^b	32	1,12 (0,21; 6,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
TEAE prawdopodobnie związane lub związane z leczeniem										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	TEAE prawdopodobnie związane lub związane z leczeniem	17 (58,6)	29	7 (21,9)	32	5,06 (1,66; 15,47)	0,37 (0,14; 0,60)	2 (1; 7)	TAK
TEAE										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	TEAE ogółem	29 (100,0)	29	27 (84,4)	32	11,80 (0,62; 223,50)	0,16 (0,02; 0,29)	6 (3; 50)	TAK
		TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia	4 (13,8) ^c	29	3 (9,4) ^d	32	1,55 (0,32; 7,58)	0,04 (-0,12; 0,21)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

^a kraniosynostoza, infekcja wirusowa i migrena

^b hospitalizacja lub operacja z powodu kraniosynostozy, obustronna deformacja nóg (łac. genu varum) i krwimocz

^c Jedynie ból stawów, który wystąpił w grupie BUR został określony przez badacza jako związany z leczeniem, zdarzenie to ustąpiło w czasie 2 dni. Pozostałe TEAE w grupie BUR obejmowały dyzurię, wysokie stężenie ketonów w moczu i zapalenie żołądka i jelit.

^d Anafilaksja z powodu alergii na orzechy, bóle stawów i kraniosynostoza (wymagająca operacji). Zdarzenia te ustąpiły, za wyjątkiem bólu stawów

5.1.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI), które określono w protokole badania na podstawie znanych informacji dot. profilu bezpieczeństwa burosumabu. AESI obejmowały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hiperfosfatemię, mineralizację ektopową i zespół niespokojnych nóg.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie BUR vs TK (ok. 52% vs 0%). W badaniu raportowano również przypadki nadwrażliwości, które wystąpiły u ok. 38% chorych w grupie BUR oraz u ok. 19% chorych w grupie TK. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Pozostałe AESI tj. hiperfosfatemia, mineralizacja ektopowa i zespół niespokojnych nóg, nie wystąpiły u żadnego chorego w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR		TK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^a	15 (51,7)	29	0 (0,0)	32	15,54 (4,89; 49,45)	0,52 (0,33; 0,70)	1 (1; 3)	TAK
		Nadwrażliwość ^b	11 (37,9)	29	6 (18,8)	32	2,65 (0,83; 8,47)	0,19 (-0,03; 0,41)	n/d	NIE
		Hiperfosfatemia	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Mineralizacja ektopowa	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zespół niespokojnych nóg	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

^a Reakcja w miejscu wstrzyknięcia to termin zbiorczy obejmujący: reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień, świąd, wysypkę, nadżerki, obrzęk, pokrzywkę, dyskomfort, nadwrażliwość, stan zapalny i grudki

^b Nadwrażliwość to termin zbiorczy obejmujący: wysypkę (uogólnioną, rumieniową i w miejscu wstrzyknięcia), alergiczne zapalenie skóry, wysypkę polekową i obrzęk twarzy.

5.1.3. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Najczęściej występujące TEAE w badaniu obejmowały: gorączkę, kaszel, ból stawów, wymioty oraz zapalenie nosogardzieli. Częstość występowania tych zdarzeń wyniosła w grupie BUR vs TK kolejno: ok. 55% vs ok. 19% (gorączka), ok. 52% vs ok. 19% (kaszel), ok. 45% vs ok. 31% (ból stawów), ok. 41% vs ok. 25% (wymioty), ok. 38% vs ok. 44% (zapalenie nosogardzieli). Spośród nich różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano dla gorączki i kaszlu.

Szczegółowe wyniki przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR		TK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	11 (37,9)	29	14 (43,8)	32	0,79 (0,28; 2,19)	-0,06 (-0,30; 0,19)	n/d	NIE
		Ropień zęba	8 (27,6)	29	3 (9,4)	32	3,68 (0,87; 15,56)	0,18 (-0,01; 0,37)	n/d	NIE
		Grypa	4 (13,8)	29	6 (18,8)	32	0,69 (0,17; 2,75)	-0,05 (-0,23; 0,13)	n/d	NIE
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (10,3)	29	3 (9,4)	32	1,12 (0,21; 6,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Alergia sezonowa	4 (13,8)	29	2 (6,3)	32	2,40 (0,41; 14,21)	0,08 (-0,08; 0,23)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Ból głowy	10 (34,5)	29	6 (18,8)	32	2,28 (0,71; 7,37)	0,16 (-0,06; 0,38)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Ból ucha	4 (13,8)	29	1 (3,1)	32	4,96 (0,52; 47,24)	0,11 (-0,03; 0,25)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Kaszel	15 (51,7)	29	6 (18,8)	32	4,64 (1,47; 14,64)	0,33 (0,10; 0,56)	3 (1; 10)	TAK
		Nieżyt nosa	7 (24,1)	29	2 (6,3)	32	4,77 (0,90; 25,23)	0,18 (0,002; 0,36)	5 (2; 500)	TAK
		Niedrożność nosa	5 (17,2)	29	1 (3,1)	32	6,46 (0,71; 59,00)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	5 (17,2)	29	1 (3,1)	32	6,46 (0,71; 59,00)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR		TK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Astma	4 (13,8)	29	1 (3,1)	32	4,96 (0,52; 47,24)	0,11 (-0,03; 0,25)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Wymioty	12 (41,4)	29	8 (25,0)	32	2,12 (0,71; 6,29)	0,16 (-0,07; 0,40)	n/d	NIE
		Biegunka	7 (24,1)	29	2 (6,3)	32	4,77 (0,90; 25,23)	0,18 (0,002; 0,36)	5 (2; 500)	TAK
		Zaparcia	5 (17,2)	29	0 (0,0)	32	9,52 (1,55; 58,58)	0,17 (0,03; 0,32)	5 (3; 33)	TAK
		Nudności	4 (13,8)	29	1 (3,1)	32	4,96 (0,52; 47,24)	0,11 (-0,03; 0,25)	n/d	NIE
		Ból w górnej części brzucha	3 (10,3)	29	3 (9,4)	32	1,12 (0,21; 6,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Ból stawów	13 (44,8)	29	10 (31,3)	32	1,79 (0,63; 5,09)	0,14 (-0,11; 0,38)	n/d	NIE
		Ból kończyn	11 (37,9)	29	10 (31,3)	32	1,34 (0,47; 3,88)	0,07 (-0,17; 0,31)	n/d	NIE
		Próchnica zębów	9 (31,0)	29	2 (6,3)	32	6,75 (1,32; 34,57)	0,25 (0,06; 0,44)	4 (2; 16)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Gorączka	16 (55,2)	29	6 (18,8)	32	5,33 (1,69; 16,85)	0,36 (0,14; 0,59)	2 (1; 7)	TAK
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	9 (31,0)	29	0 (0,0)	32	11,33 (2,78; 46,17)	0,31 (0,14; 0,48)	3 (2; 7)	TAK
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	7 (24,1)	29	0 (0,0)	32	10,35 (2,17; 49,44)	0,24 (0,08; 0,40)	4 (2; 12)	TAK
		Wysypka	3 (10,3)	29	2 (6,3)	32	1,73 (0,27; 11,17)	0,04 (-0,10; 0,18)	n/d	NIE
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	3 (10,3)	29	0 (0,0)	32	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	3 (10,3)	29	0 (0,0)	32	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	3 (10,3)	29	0 (0,0)	32	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR		TK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Obniżony poziom witaminy D	6 (20,7)	29	1 (3,1)	32	8,09 (0,91; 71,87)	0,18 (0,02; 0,33)	5 (3; 50)	TAK
		Niedobór witaminy D	5 (17,2)	29	1 (3,1)	32	6,46 (0,71; 59,00)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Kontuzja	4 (13,8)	29	0 (0,0)	32	9,15 (1,22; 68,54)	0,14 (0,004; 0,27)	7 (3; 250)	TAK
		Upadek	3 (10,3)	29	0 (0,0)	32	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE

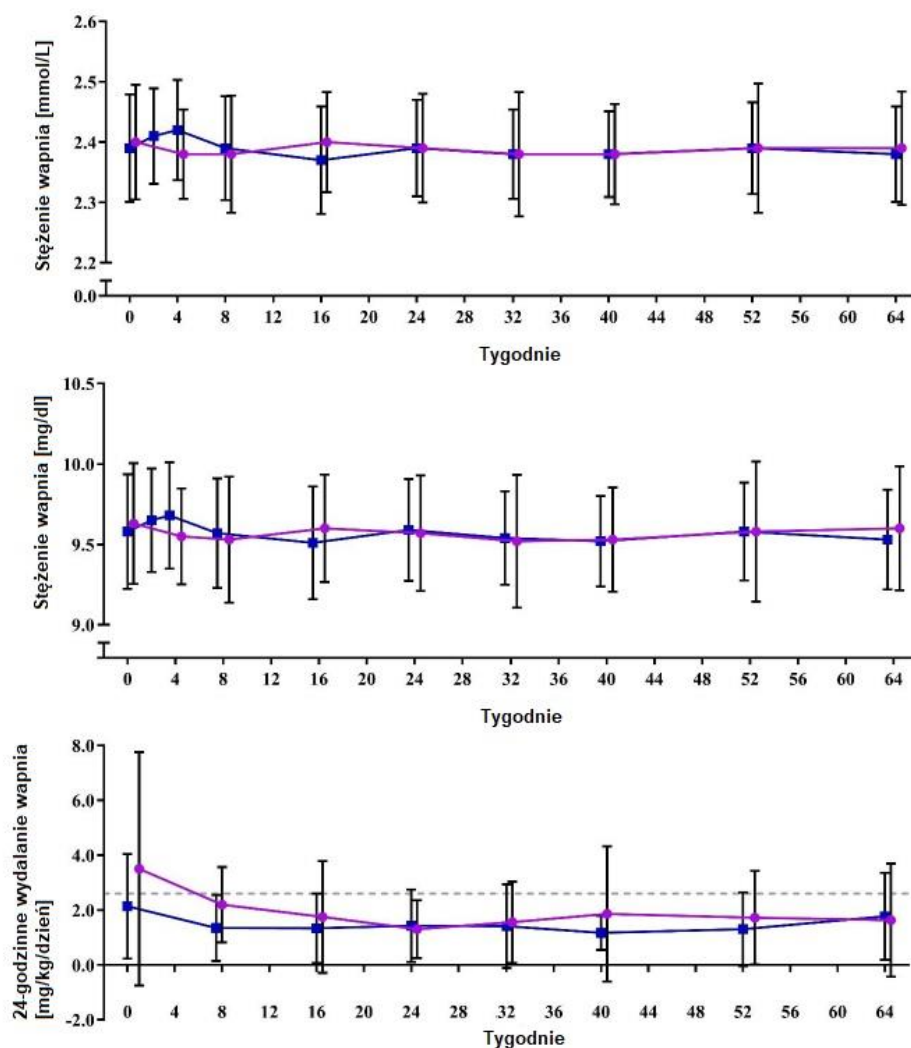
5.1.4. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH

U chorych z XLH podczas leczenia zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia oraz parathormonu (PTH).

W badaniu *CL301* stwierdzono niewielkie zmiany stężenia wapnia, iPTH oraz 24-godzinne wydalania wapnia.

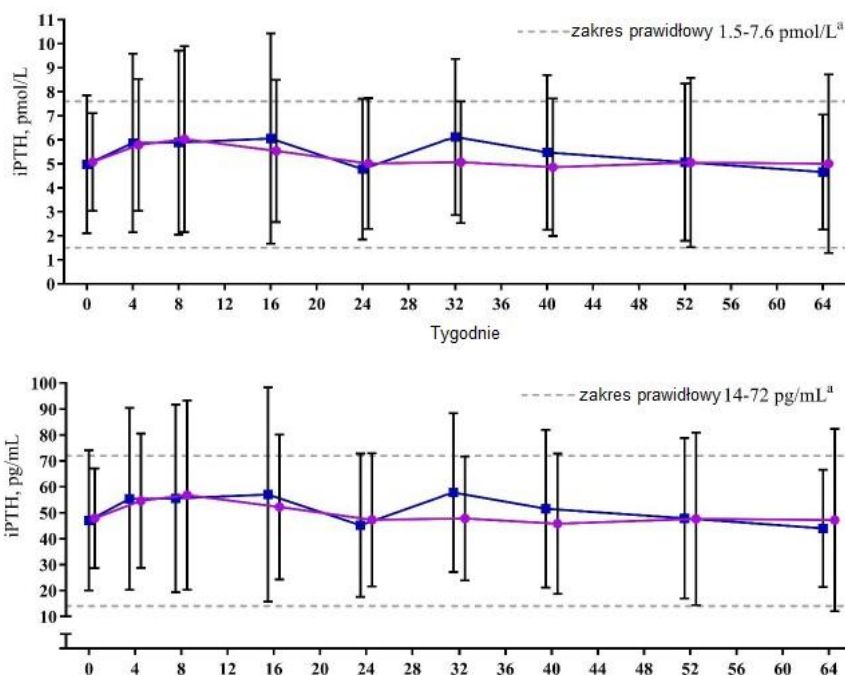
Wartości powyższych parametrów w czasie zaprezentowano na poniższych rysunkach.

Rysunek 19.
Stężenie wapnia i wydalania wapnia na podstawie badania *CL301*



Źródło: *Imel 2019*
Dane wyrażone jako średnia (SD)

Rysunek 20.
Stężenie iPTH w surowicy na podstawie badania CL301



Źródło: Imel 2019

Dane wyrażone jako średnia (SD)

5.1.5. Ocena nefrokalcynozy

U niektórych chorych leczonych BUR zgłaszano wysokie stężenie fosforu we krwi. Może to być związane z ryzykiem wysokiego stężenia wapnia w nerkach, dlatego podczas leczenia przeprowadzono ocenę nefrokalcynozy.

Na początku badania CL301 nefrokalcynozę raportowano u 9 (ok. 28%) chorych w grupie TK oraz u 5 (ok. 17%) chorych w grupie BUR. W 64. tygodniu u żadnego chorego nefrokalcynozą nie pogorszyła się ani nie wystąpiła *de novo*. U chorych z nefrokalcynożą na początku badania poprawę nefrokalcynozy odnotowano u 60% chorych w grupie BUR oraz u 77,8% chorych w grupie TK. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 50.
Ocena nefrokalcynozy na podstawie badania CL301

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR		TK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena nefrokalcynozy										
CL301 (Imel 2019)	64 tyg.	Pogorszenie lub wystąpienie <i>de novo</i> nefrokalcynozy	0 (0,0)	29	0 (0,0)	32	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Poprawa nefrokalcynozy u chorych z nefrokalcynozą na początku badania	3 (60,0)	5	7 (77,8)	9	0,43 (0,04; 4,64)	-0,18 (-0,69; 0,33)	n/d	NIE

5.2. CL201

Analizę bezpieczeństwa burosumabu w populacji pediatrycznej z XLH przeprowadzono na podstawie badania CL201.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 64. tyg. badania CL201 nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku **ciężkiego zdarzenia niepożądanego ogółem** (SAE), jak również **SAE prowadzącego do zgonu i przerwania leczenia**.

Zdarzenia niepożądane ogółem (AE) odnotowano u wszystkich chorych otrzymujących burosumab podawany co 2 tygodnie.

Dodatkowo, w publikacji *Carpenter 2018* podano także informację, że nie raportowano wystąpienia żadnych działań toksycznych związanych z otrzymywanym lekiem.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 51.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania CL201

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	SAE ogółem	0 (0,0)	26
		SAE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	26
		SAE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	26
Zdarzenia niepożądane				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	AE ogółem	26 (100,0)	26

5.2.2. Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych AE w badaniu CL201 (tj. występujących u $\geq 15\%$ chorych w obydwu grupach)²⁵ zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (65,4%), ból głowy (61,5%), kaszel (57,7%) oraz wymioty (38,5%).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania CL201

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (34,6)	26
		Zapalenie nosogardzieli	8 (30,8)	26
Zaburzenia układu immunologicznego				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Alergia sezonowa	5 (19,2)	26
Zaburzenia układu nerwowego				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Ból głowy	16 (61,5)	26
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Kaszel	15 (57,7)	26
		Niedrożność nosa	4 (15,4)	26

²⁵ W badaniu CL201 (Carpenter 2018) analizowano 2 grupy chorych o różnym schemacie podawania BUR (Q2W vs Q4W), zgodnie z zasadą ekstrakcji w niniejszym raporcie oceniano wyłącznie chorych otrzymujących BUR podawany co 2 tygodnie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
		Ból jamy ustnej i gardła	3 (11,5)	26
		Katar	2 (7,7)	26
Zaburzenia żołądka i jelit				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Wymioty	10 (38,5)	26
		Nudności	5 (19,2)	26
		Ból w górnej części brzucha	4 (15,4)	26
		Biegunka	3 (11,5)	26
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Ból kończyn	9 (34,6)	26
		Ból stawów	7 (26,9)	26
Wyniki badań diagnostycznych				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Hiperfosfatemia	0 (0,0)	26
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
CL201 (Carpenter 2018)	64 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²⁶	17 (65,4)	26
		Gorączka	8 (30,8)	26
		Wysypka	7 (26,9)	26

²⁶ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmowały: rumień, obrzęk, wysypkę, świąd, siniaki, ból, przebarwienia, krwiak, krwotok, plamkę i pokrzywkę. Reakcje te uznano za łagodne, umiejscowione wyłącznie na skórze, wszystkie trwały nie dłużej niż 1 lub 2 dni

5.3. CL205

Analizę bezpieczeństwa burosumabu w populacji chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania CL205 (Whyte 2019).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 64 tygodnie.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 64. tygodni obserwacji w badaniu CL205 odnotowano wystąpienie jednego **ciężkiego zdarzenia niepożądanego** (7,7%). Zdarzeniem tym był ropień zęba (ropień po stronie policzkowej kła mlecznego), który został uznany za niezwiązany z leczeniem i ustąpił w ciągu 3 dni po zastosowaniu antybiotyków i usunięciu zęba. Należy jednak podkreślić, że zdarzenie to raportowano u dziecka z ropniem zęba i usunięciem zęba w wywiadzie.

Zdarzenia niepożądane ogółem oraz **zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia** raportowano u wszystkich chorych stosujących BUR (100%). Większość AE określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego – wyłącznie 1 zdarzenie (7,7%) oceniono jako zdarzenie 3. stopnia²⁷. Wszystkie TEAE natomiast obejmowały zdarzenia o nasileniu łagodnym. Przez cały czas trwania badania nie odnotowano wystąpienia **AE prowadzących do zgonu lub do przerwania leczenia**.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

²⁷ Alergia pokarmowa, która została uznana za niezwiązana z leczeniem

Tabela 53.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania CL205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>CL205 (Whyte 2019)</i>	64 tyg.	Ciężkie AE ogółem	1 (7,7)	13
Zdarzenia niepożądane				
<i>CL205 (Whyte 2019)</i>	64 tyg.	AE ogółem	13 (100,0)	13
		AE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	13
		AE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	13
		AE o 3. stopniu nasilenia	1 (7,7)	13
		AE o 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	13
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>CL205 (Whyte 2019)</i>	64 tyg.	TEAE ogółem	13 (100,0)	13
		TEAE związane z leczeniem ²⁸	5 (38,5)	13

5.3.2. Zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania

Do zdarzeń niepożądanych wymagających monitorowania zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hiperfosfatemię, ektopową mineralizację oraz zespół niespokojnych nóg. W badaniu raportowano przypadki reakcji w miejscu wstrzyknięcia i nadwrażliwości, które wystąpiły u ok. 30% chorych. Pozostałe zdarzenia nie wystąpiły u żadnego chorego w badaniu.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli

²⁸ Zdarzenia te obejmowały: bóle stawów (1 zdarzenie), podwyższone stężenie parathormonu (1 zdarzenie), ból kości (1 zdarzenie), stłuczenie (1 zdarzenie), rumień w miejscu wstrzyknięcia (3 zdarzenia), świąd w miejscu wstrzyknięcia (1 zdarzenie), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (1 zdarzenie), nudności (1 zdarzenie) i ból kończyny (4 zdarzenia)

Tabela 54.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających monitorowania na podstawie badania CL205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	4 (30,8)	13
		Nadwrażliwość	4 (30,8)	13
		Hiperfosfatemia	0 (0,0)	13
		Ektopowa mineralizacja	0 (0,0)	13
		Zespół niespokojnych nóg	0 (0,0)	13

5.3.3. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Najczęściej występujące TEAE (tj. obserwowane u >10% chorych, niezależnie od stopnia nasilenia zdarzeń) w badaniu obejmowały: kaszel (ok. 85,0%), gorączkę (69,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (69,2%) oraz ropień zęba (53,8%).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 55.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania CL205

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (69,2)	13
		Ropień zęba	7 (53,8)	13
		Paciorkowcowe zapalenie gardła	4 (30,8)	13
		Zapalenie nosogardzieli	3 (23,1)	13
		Zakażenie ucha	2 (15,4)	13
		Mięczak zakaźny	2 (15,4)	13
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (15,4)	13
Zaburzenia układu nerwowego				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Ból głowy	2 (15,4)	13
		Nadmierna senność	2 (15,4)	13
Zaburzenia ucha i błędnika				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Ból ucha	2 (15,4)	13

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BUR	
			n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Kaszel	11 (84,6)	13
		Katar	6 (46,2)	13
		Niedrożność nosa	5 (38,5)	13
		Ból jamy ustnej	3 (23,1)	13
		Ból jamy ustnej i gardła	2 (15,4)	13
		Przekrwienie dróg oddechowych	2 (15,4)	13
Zaburzenia żołądka i jelit				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Wymioty	6 (46,2)	13
		Biegunka	4 (30,8)	13
		Ból w górnej części brzucha	2 (15,4)	13
		Dyskomfort w jamie brzusznej	2 (15,4)	13
		Ból zęba	2 (15,4)	13
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Ból kończyn	4 (30,8)	13
		Ból stawów	3 (23,1)	13
		Deformacja kolan	2 (15,4)	13
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Gorączka	9 (69,2)	13
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	2 (15,4)	13
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
CL205 (Whyte 2019)	64 tyg.	Ugryzienie stawonoga	3 (23,1)	13
		Otarcie skóry	3 (23,1)	13
		Upadek	2 (15,4)	13

5.3.4. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH

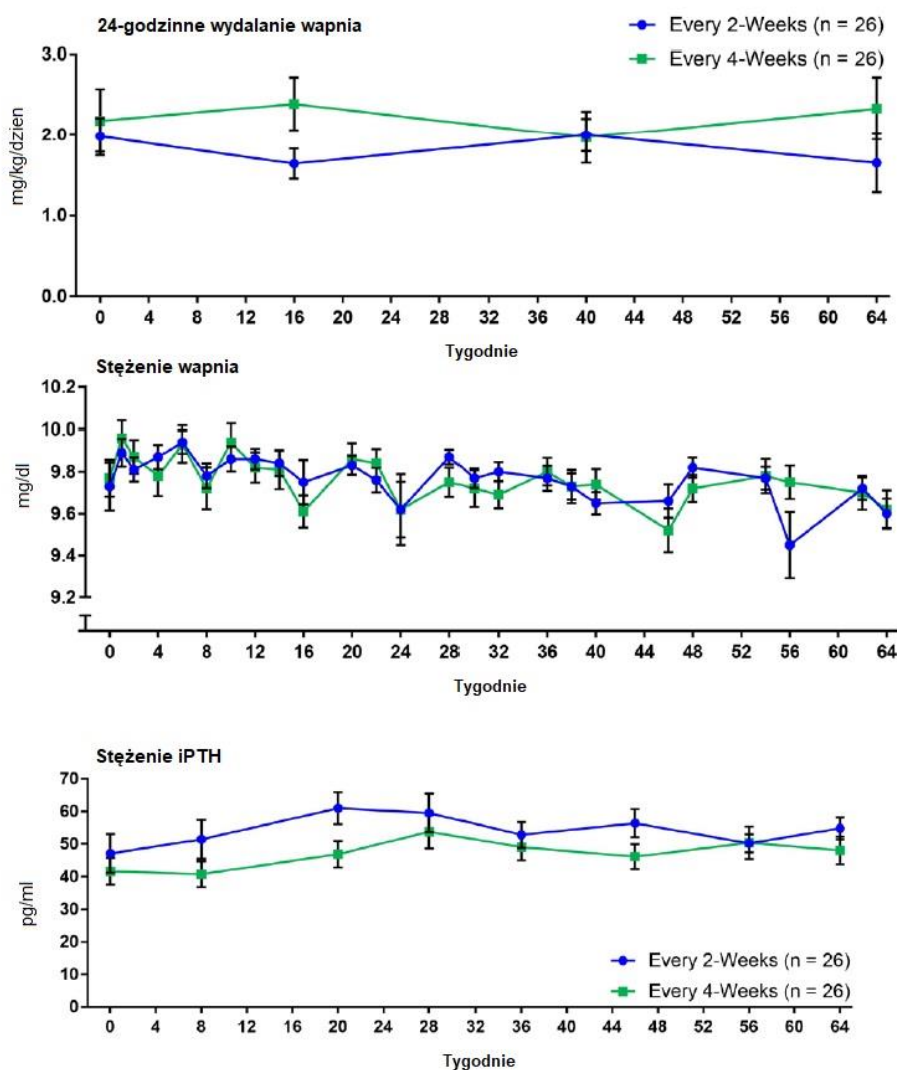
U chorych z XLH podczas leczenia zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia oraz parathormonu (PTH).

W badaniu CL205 stwierdzono niewielkie zmiany stężenia wapnia, iPTH oraz 24-godzinne wydalania wapnia.

Wartości powyższych parametrów w czasie zaprezentowano na poniższych rysunkach.

Rysunek 21.

Stężenie wapnia i wydalania wapnia na podstawie badania CL205



Źródło: Carpenter 2018
Dane wyrażone jako średnia (SD)

5.4. Ewert 2023

Analizy bezpieczeństwa BUR dokonano na podstawie obserwacyjnego badania *Ewert 2023*.

5.4.1. Ocena wapnia i PTH

W czasie badania nie odnotowano istotnych statystycznie zmian dla parametru U_{Ca}/C_{crea} (stosunek stężenia wapnia do kreatyniny w moczu) oraz PTH. Utrzymującą się łagodną nadczynność przytarczyc (PTH: 1-3 GGN) odnotowano u 23% chorych. Ponadto u żadnego chorego nie rozwinęła się hiperkalcemia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 56.

Zmiana stosunku wapnia do kreatyniny oraz zmiana PTH na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR		6 mies. leczenia BUR		12 mies. leczenia BUR	
	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.	Chorzy < 12 r.ż.	Chorzy ≥12 r.ż.
U_{Ca/Crea} mediana (IQR) [mol/mol]						
<i>Ewert 2023</i>	0,2 (0,1; 0,4) ^a	0,42 (0,16; 0,74) ^a	0,3 (0,1; 0,5) ^a	0,2 (0,1; 0,4) ^a	0,4 (0,2; 0,5) ^a	0,1 (0,1; 0,6) ^a
PTH – krotność GGN, mediana (IQR)						
<i>Ewert 2023</i>	0,8 (0,5; 0,9) ^a	0,7 (0,4; 1,1) ^a	0,7 (0,5; 0,8) ^a	0,9 (0,6; 1,4) ^a	0,7 (0,4; 0,9) ^a	0,7 (0,5; 1,2) ^a

Literami ^{a,b,c} określono czy różnica wewnątrzgrupowa jest istotna statystycznie. Wartości, które nie mają wspólnych liter różnią się istotnie statystycznie od wartości dla innych punktów czasowych.

U_{Ca/Crea} – stężenie wapnia do kreatyniny w moczu

GGN – górna granica normy

5.4.2. Zdarzenia niepożądane

Leczenie burosumabem było związane z przemijającą hiperfosfatemią u 2 rodzeństwa, które było leczone w tym samym ośrodku. Leczenie u chorych przerwano, a następnie wznowiono, gdy stężenie fosforu wróciło do wartości poniżej zakresu normalnego.

Stężenie kalcytriolu było nieznacznie podwyższone w okresie obserwacji u 3,2% chorych, co nie wiązało się z wystąpieniem innych zdarzeń niepożądanych (np. hiperkalcemią lub hiperkalciurią).

W badaniu nie raportowano innych zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 57.

Zdarzenia niepożądane na podstawie badania obserwacyjnego *Ewert 2023*

Badanie	BUR	
	n (%)	N
Hiperfosfatemia		
<i>Ewert 2023</i>	2 (2,2)	93
Podwyższone stężenie kalcytriolu		
<i>Ewert 2023</i>	3* (3,2)	93

*obliczone na podstawie odsetka wskazanego w publikacji

5.5. Walker 2023

Analizy bezpieczeństwa BUR dokonano na podstawie obserwacyjnego badania *Walker 2023*.

5.5.1. Stężenie wapnia

W czasie leczenia BUR raportowano istotną statystycznie redukcję stężenia Ca (2,33 vs 2,30 mmol/l; $p < 0,01$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 58.

Zmiana stężenia wapnia na podstawie badania obserwacyjnego *Walker 2023*

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR	W czasie leczenia BUR – ostatnia ocena kliniczna	Zmiana wyniku, IS
Stężenie wapnia, mediana [mmol/l]			
<i>Walker 2023</i>	2,33	2,30	TAK; $p < 0,01$

5.1. Ertl 2022

Analizy bezpieczeństwa BUR dokonano na podstawie obserwacyjnego badania *Ertl 2023*.

5.1.1. Ocena wapnia i PHT

W 1 roku leczenia BUR nie zaobserwowano zmiany stężenia wapnia w surowicy lub zmiany stężenia wydalania wapnia z moczem. Wartość mediany stężenia PTH wzrosła z 34,0 do 54,0 pg/ml w populacji całkowitej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 59.

Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźników TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego *Ertl 2022*

Badanie	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR			12 mies. leczenia BUR		
	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23	Chorzy przed okresem dojrzewania N=19	Chorzy w okresie dojrzewania N=4	Populacja całkowita N=23
U_{Ca/Cre}, mediana (min, max) [mmol/mmol]						
<i>Ertl 2022</i>	0,4 (0,1; 0,9)	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,1; 0,9)	0,3 (0,1; 0,8)	0,2 (0,1; 0,5)	0,3 (0,1; 0,8)
Stężenie Ca, mediana (min, max) [mmol/l]						
<i>Ertl 2022</i>	2,4 (2,3; 2,8)	2,4 (2,4; 2,5)	2,4 (2,3; 2,8)	2,5 (2,4; 2,7)	2,3 (2,4; 2,4)	2,5 (2,4; 2,7)
Stężenie PTH, mediana (min, max) [pg/ml]						
<i>Ertl 2022</i>	33,0 (18,0; 96,0)	60,0 (34,0; 94,0)	34,0 (18,0; 96,0)	53,0 (17,0; 118,0)	68,0 (42,0; 119,0)	54,0 (17,0; 119,0)

Zakres wartości prawidłowych wskazanych przez autorów badania

U_{Ca/Cre} [mmol/mmol]: 1-3 lat <1,4; 3-5 lat <1,1; 5-7 lat <0,8; >7 lat <0,7

Ca: 2,2-2,7 mmol/l

PTH: 18,5-88 pg/ml

5.2. *Paloian 2022*

5.2.1. Bezpieczeństwo ogółem

Analizy bezpieczeństwa BUR dokonano na podstawie obserwacyjnego, jednoramiennego badania *Paloian 2022*.

Do badania włączono chorych pediatrycznych leczonych w szpitalach i klinikach Uniwersytetu Wisconsin w okresie od 01.04.2018 r. do 31.05.2020 r.

Monitorowanie zdarzeń niepożądanych (AE) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) miało miejsce podczas każdej wizyty.

Dane podsumowano opisowo. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Siedmiu chorych zgłosiło łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia spowodowane BUR. W czasie badania nie odnotowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych. Jeden chory z migreną w wywiadzie zgłaszał bóle głowy podczas leczenia BUR, ale po konsultacji z neurologiem prowadzącym chorego stwierdzono, że BUR prawdopodobnie nie był przyczyną bólów głowy. Żaden chory nie przerwał stosowania BUR ani nie powrócił do konwencjonalnego leczenia. U jednego chorego podczas przyjmowania BUR rozwinął się ropień zębowy, który był skutecznie leczony za pomocą antybiotyków i zabiegów chirurgii jamy ustnej. Nie wprowadzono żadnych zmian w dawkowaniu BUR.

5.2.2. Stężenie iPTH, wapnica nerek

U czterech chorych rozwinęła się nadczynność przytarczyc podczas konwencjonalnej terapii. U wszystkich czterech chorych wykazano poprawę stężenia PTH po leczeniu BUR, u trzech chorych wystąpiło ustąpienie nadczynności tarczycy podczas leczenia BUR.

W badaniu *Paloian 2022* w 12. mies. nastąpiło statystycznie istotne obniżenie stężenia nienaruszonego parathormonu w stosunku do wartości wyjściowej i wynosiło -32,0 pg/ml.

Wydalanie wapnia z moczem nie zmieniło się istotnie po rozpoczęciu terapii BUR. U żadnego chorego nie rozwinęła się wapnica nerek podczas leczenia.

6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

6.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opracowano na podstawie dokumentu EMA EPAR opublikowanego w 2020 roku. Ocena ta, została opracowana na podstawie danych pochodzących z 5 badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej oraz wśród dorosłych chorych [EMA 2020b].

Przebieg XLH różni się w populacji dorosłych i pediatrycznych chorych – u dzieci wiąże się z krzywicą, deformacjami kości i upośledzeniem wzrostu natomiast u dorosłych m.in. z przedwczesną chorobą zwyrodnieniową stawów, entezopatią (zwapnieniem ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), zwiększonym ryzykiem złamań/pseudozłamań z zaburzeniami gojenia oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy. Odmiennie objawy XLH w subpopulacji pediatrycznej z otwartymi płytkami wzrostu w porównaniu z subpopulacją starszej młodzieży oraz dorosłych przekładają się na inne wskazania do leczenia oraz cele terapeutyczne. Podstawowym celem leczenia u dzieci jest zapobieganie powolnemu wzrostowi i deformacjom kości długich, natomiast u dorosłych leczenie jest przynajmniej częściowo objawowe. Skuteczność działania burosumabu oraz korzystne efekty związane z jego stosowaniem należy zatem rozpatrywać odrębnie dla obydwu subpopulacji.

Burosumab wywiera trwały korzystny efekt na wzrost stężenia fosforu w surowicy zarówno w subpopulacji pediatrycznej jak i chorych dorosłych. Wskaźnik ten jest istotny, ze względu na fakt, że przewlekła hipofosfatemia jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do patofizjologii i postępu XLH. Normalizacja stężenia fosforanów w surowicy może korzystnie wpływać na np. poprawę zwapnienia kości oraz zmniejszenie szybkości pogorszenia nieodwracalnych zmian. Ponadto normalizacja stężenia fosforanów w surowicy powinna mieć bezpośredni pozytywny wpływ na objawy takie jak m.in. osłabienie i zmęczenie mięśni. W związku z powyższym zwiększenie stężenia fosforanów w surowicy wykazane podczas leczenia burosumabem u chorych dorosłych jest uważane za istotne klinicznie.

W dokumencie stwierdzono, że ilościowy wpływ burosumabu na punkty końcowe oceniane przez chorych uważa się za niewielki, ogół danych i spójność wyników między ocenami potwierdzają, że efekty leczenia burosumabem są istotne. Należy przy tym zaznaczyć, że niektóre z objawów XLH są uważane za nieodwracalne podczas gdy inne uważa się za możliwe do modyfikacji za pomocą leczenia. Przekłada się to na heterogeniczność populacji,

która wykazuje różną odpowiedź na burosumab w kontekście objawów HLX. Za istotny klinicznie uważa się również pozytywny wpływ burosumabu na wynik testu 6MWT oraz gojenie złamań/pseudozłamań. Widoczny jest również korzystny efekt działania burosumabu w kontekście zwapnień kości a także innych objawów XLH takich jak osłabienie mięśni i zmęczenie. Za korzystnym wpływem omawianej interwencji przemawia m.in. fakt zmniejszających się odsetek nowych złamań, a także podwyższone stężenie markerów tworzenia i resorpcji kości.

Profil bezpieczeństwa burosumabu w populacji chorych dorosłych jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej. Wyjątek stanowi hiperfosfatemia, zgłaszana u około 10% chorych dorosłych, co może być związane z częstszym dawkowaniem leku.

Na podstawie dostępnych danych, uznano pozytywny wpływ burosumabu w populacji osób dorosłych. Również profil ryzyka burosumabu w populacji osób dorosłych jest zgodny z profilem ryzyka ustalonym w populacji pediatrycznej.

W badaniach klinicznych nie uwzględniono populacji młodzieży z zamkniętymi nasadowymi płytkami wzrostu. Ze względu na odmienne objawy XLH u chorych z otwartymi i zamkniętymi płytkami wzrostu, nie można ekstrapolować wyników skuteczności burosumabu w populacji młodzieży na podstawie wyników dostępnych dla populacji pediatrycznej. Nie ma jednak powodów, aby podejrzewać, że efekt działania burosumabu będzie różnił się w jakikolwiek znaczący sposób pomiędzy dorosłymi i młodzieżą z zamkniętymi płytkami wzrostu, pod warunkiem podobnej ekspozycji na lek. W związku z brakiem danych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania burosumabu u młodzieży z zamkniętymi płytkami wzrostu, profil bezpieczeństwa omawianej interwencji ekstrapolowano na podstawie danych dla subpopulacji pediatrycznej oraz chorych dorosłych.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność burosumabu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny w analizowanych populacjach chorych. Również w przypadku młodzieży z zamkniętymi nasadowymi płytkami wzrostu, stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny.

7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Crysvita® [ChPL Crysvita®];
- FDA 2020;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Mineralizacja ektopowa

Obserwowano przypadki mineralizacji ektopowej, objawiającej się wapnicą nerek, u chorych z XLH leczonych doustnie fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D. Należy odstawić te produkty lecznicze na co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia burosumabem. Monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych wapnicy nerek, np. za pomocą ultrasonografii nerek, jest zalecane na początku leczenia i co 6 miesięcy przez pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie co roku. Zalecane jest monitorowanie aktywności fosfataz alkalicznych w osoczu, a także stężenia wapnia, parathormonu i kreatyniny co 6 miesięcy (co 3 miesiące u dzieci w wieku 1–2 lat) lub zgodnie ze wskazaniami. Proponuje się monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów w moczu co 3 miesiące.

Hiperfosfatemia

Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy na czczo, ze względu na ryzyko hiperfosfatemii. Aby zmniejszyć ryzyko mineralizacji ektopowej, zaleca się dążenie do docelowego stężenia fosforanów w surowicy na czczo mieszczącego się w dolnej części zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku. Konieczne może być przerwanie podawania

produktu leczniczego i (lub) obniżenie dawki. Zalecane jest okresowe przeprowadzanie pomiarów poposiłkowego stężenia fosforanów w surowicy.

Aby zapobiec hiperfosfatemii, leczenie burosumabem należy przerwać u chorych z osteomalacją onkogeniczną leczonych z powodu nowotworu pierwotnego. Leczenie burosumabem należy wznowić tylko wtedy, gdy stężenie fosforanów w surowicy chorego pozostaje poniżej dolnej granicy normy.

Stężenie parathormonu w surowicy

W czasie leczenia z zastosowaniem burosumabu u niektórych chorych z XLH obserwowano także przypadki wzrostu stężenia parathormonu w surowicy. Zalecane są okresowe pomiary stężenia parathormonu w surowicy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podanie burosumabu może skutkować miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia. U każdego chorego doświadczającego ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia należy przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne.

Nadwrażliwość

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości konieczne jest przerwanie stosowania burosumabu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia farmakologicznego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Lek zawiera 45,91 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 45,91 mg/ml.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania burosumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Burosumab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy burosumab/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie burosumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na męskie narządy rozrodcze. Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu burosumabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności z zastosowaniem burosumabu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Burosumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu burosumabu mogą wystąpić zawroty głowy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie burosumabu z doustnymi fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D jest przeciwwskazane, gdyż może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia hiperfosfatemii i hiperkalcemii. Należy zachować ostrożność, stosując burosumab w skojarzeniu z produktami leczniczymi z grupy kalcymimetyków (tj. lekami, które naśladują działanie wapnia na tkanki, przez aktywację receptora wapniowego). Równoczesne podawanie tych produktów leczniczych nie było przedmiotem badań klinicznych i może potencjalnie prowadzić do zaostrzenia hipokalcemii.

7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dzieci i młodzieży z XLH w trakcie badań klinicznych według danych z zakończonych badań długoterminowych obejmujących okres maksymalnej ekspozycji na burosumab wynoszący 214 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa) były: kaszel (55%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (54%), gorączka (50%), ból głowy (48%), wymioty (46%), ból kończyny (42%), ropień zęba (40%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), biegunka (27%), nudności (21%), wysypka (20%), zaparcie (12%) i próchnica zębów (11%).

Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku u osób dorosłych z XLH i u osób dorosłych z TIO (ang. *tumour-induced osteomalacia* – osteomalacja onkogeniczna), według danych z zakończonych badań długoterminowych obejmujących okres maksymalnej ekspozycji na burosumab wynoszący 300 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa), były: ból pleców (30%), reakcje w miejscu podania (29%), ból głowy (28%), zakażenie zęba (28%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), kurcze mięśni (18%), zespół niespokojnych nóg (16%), zawroty głowy (16%) i zaparcia (13%).

W tabelach poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla burosumabu. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz o częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 60.

Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży z XLH w wieku od 1 roku do 17 lat, obserwowane w badaniach klinicznych (N=120) i po wprowadzeniu burosumabu do obrotu

	Burosumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	ropień zęba*	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
	zawroty głowy**	często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel***	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty nudności biegunka zaparcie próchnica zębów	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka^	bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	bardzo często
	ból kończyny	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja w miejscu wstrzyknięcia^^ gorączka	bardzo często
Badania diagnostyczne	obniżenie stężenia witaminy D^^^	bardzo często
	podwyższone stężenie fosforanów we krwi#	nieznana

*Ropień zęba obejmuje: ropień zęba, zakażenie zęba i ból zęba

**Zawroty głowy obejmują: zawroty głowy i wysiłkowe zawroty głowy.

***Kaszel obejmuje: kaszel i kaszel z odkrztuszeniem

^Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę rumieniową, uogólnioną wysypkę, wysypkę ze świądem, wysypkę grudkowo-plamistą i wysypkę krostkową;

^^Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, plamę w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia;

^^^Obniżenie stężenia witaminy D obejmuje: niedobór witaminy D, obniżenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi i obniżenie stężenia witaminy D;

#Podwyższone stężenie fosforanów we krwi obejmuje: zwiększone stężenie fosforanów we krwi i hiperfosfatemię.

Tabela 61.

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u dorosłych (N=203) z XLH (N=176) i TIO (N=27)

	Burosumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie zęba*	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy**	bardzo często
	zawroty głowy	bardzo często
	zespół niespokojnych nóg	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka***	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	bardzo często
	kurcze mięśni	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia^	bardzo często
Badania diagnostyczne	obniżenie stężenia witaminy D^^	bardzo często
	podwyższone stężenie fosforanów we krwi^^^	często

*Zakażenie zęba obejmuje: ropień zęba, zakażenie zęba i ból zęba

**Ból głowy obejmuje: ból głowy i dyskomfort w obrębie głowy

***Wysypka obejmuje: wysypkę oraz wysypkę grudkową i wysypkę rumieniową

^Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, odbarwienie w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, skazę w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia

^^Obniżenie stężenia witaminy D obejmuje: niedobór witaminy D, obniżenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi i obniżenie stężenia witaminy D

^^^Podwyższone stężenie fosforanów we krwi obejmuje: zwiększone stężenie fosforanów we krwi i hiperfosfatemię

7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Dzieci i młodzież:

Reakcje miejscowe (np. pokrzywka, rumień, wysypka, obrzęk, zasinienie, ból, świąd i krwiak w miejscu wstrzyknięcia) występowały w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, u około 54% chorych wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, według danych z badań klinicznych. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo miały łagodne nasilenie, występowały w czasie 1 doby od podania produktu leczniczego Crysvita®, na ogół trwały około 1–3 dni, nie wymagały leczenia i ustępowały niemal we wszystkich przypadkach.

Osoby dorosłe:

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo miały łagodne nasilenie, nie wymagały leczenia i przemijały niemal we wszystkich przypadkach.

U chorych z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 12% w obu grupach terapeutycznych: otrzymujących burosumab i placebo (reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień, wysypka, zasinienie, ból, świąd i krwiak). U chorych z TIO częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych wynosiła 22% (reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia).

Nadwrażliwość

Dzieci i młodzież:

Reakcje nadwrażliwości (np. reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy, zapalenie skóry itd.) zgłaszano u 39% dzieci i młodzieży, według danych z badań klinicznych. Wszystkie zgłaszane reakcje miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Osoby dorosłe:

Reakcje nadwrażliwości miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. U chorych z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, częstość występowania potencjalnych reakcji nadwrażliwości była podobna (6%) u osób dorosłych leczonych burosumabem i u otrzymujących placebo. U chorych z TIO częstość występowania reakcji

nadwrażliwości (wysypka, wysypka polekowa i nadwrażliwość), według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, wynosiła 30%.

Obniżenie stężenia witaminy D

Dzieci i młodzież:

Po rozpoczęciu leczenia burosumabem u około 8% dzieci i młodzieży obserwowano zmniejszenie stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy, prawdopodobnie z powodu nasilonej przemiany do aktywnej 1,25-dihydroksywitaminy D. Poprzez uzupełnianie nieaktywnej postaci witaminy D stężenia w osoczu były z powodzeniem przywracane do wartości prawidłowych.

Hiperfosfatemia

Osoby dorosłe:

U chorych z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, u 9 (13,2%) uczestników w grupie otrzymującej burosumab co najmniej raz zaobserwowano podwyższone stężenie fosforanów w surowicy; u 5 z tych 9 osób konieczne było określone w protokole zmniejszenie dawki. Po włączeniu burosumabu w otwartym okresie kontynuacji leczenia u 8 (12,1%) w grupie placebo → burosumab zaobserwowano podwyższone stężenie fosforanów w surowicy. U 4 z tych 8 uczestników konieczne było określone w protokole zmniejszenie dawki. U wszystkich chorych spełniających kryteria określone w protokole zmniejszono dawkę o 50%. U jednego chorego (1%) konieczne było drugie zmniejszenie dawki z powodu utrzymującej się hiperfosfatemii. U chorych z TIO, według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, u 11% chorych wystąpiły przypadki hiperfosfatemii, które leczono przez zmniejszenie dawki.

Zespół niespokojnych nóg

Osoby dorosłe:

U chorych z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, u około 12% chorych w grupie otrzymującej burosumab i 8% w grupie placebo zaobserwowano pogorszenie przebiegu obecnego na początku badania zespołu niespokojnych nóg lub nowe wystąpienie zespołu niespokojnych nóg o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. U chorych z TIO, według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, u 11% chorych wystąpiły przypadki zespołu niespokojnych nóg o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Immunogenność:

Dzieci i młodzież:

Ogółem częstość występowania przeciwciał specyficznych względem leku (ADA) ukierunkowanych na burosumab u dzieci i młodzieży leczonych burosumabem, według danych z badań klinicznych, wynosiła 10%. Częstość występowania neutralizujących ADA u dzieci i młodzieży wynosiła 3%. Z tymi obserwacjami nie wiązały się żadne działania niepożądane, utrata skuteczności ani zmiany farmakokinetycznego profilu burosumabu.

Osoby dorosłe:

Częstość występowania chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność ADA w stosunku do burosumabu w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych uczestników z XLH lub TIO, według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, wynosiła 15%. U żadnego z tych chorych nie wystąpiły neutralizujące ADA. Z tymi obserwacjami nie wiązały się żadne działania niepożądane, utrata skuteczności ani zmiany farmakokinetycznego profilu burosumabu.

7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem leku Crysvita® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- nadwrażliwość;
- hiperfosfatemię i wapnicę nerek;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania burosumabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego**

związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, badania diagnostyczne, zaburzenia układu nerwowego.

Tabela 62.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych burosumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 05.06.2023r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	68
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	78
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	109
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	106
Badania diagnostyczne	101
Baza WHO (data zbierania danych: 04.06.2023r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	866
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 300
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 997
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 262
Badania diagnostyczne	1 062

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- Badanie randomizowane *CL301*, w którym przeprowadzono porównanie BUR vs TK było badaniem otwartym, w związku z czym, przydział chorych do grup był jawny. Ze względu na znajomość interwencji ocena subiektywnych punktów końcowych (takich jak HRQoL) lub zdarzeń niepożądanych może być obarczona ryzykiem błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że pierwszorzędowy punkt końcowy jakim była ocena krzywicy, została przeprowadzona przez radiologów, którzy nie znali tożsamości chorego, statusu leczenia i czasu wykonania radiogramów, dlatego jest obarczona niskim ryzykiem stronniczości.
- W badaniach klinicznych dla populacji pediatrycznej (badanie *CL301*, *CL201*, *CL205*) nie uczestniczyli chorzy w wieku 13-17 lat. Jednakże do analizy włączono opisów przypadków dzieci w wieku 13-17 oraz badania obserwacyjne, w których uczestniczyli chorzy ≥ 13 r.ż. U chorych w wieku 13-17 lat obserwowano korzystny efekt burosumabu, zbieżny z tym obserwowanym w badaniach klinicznych. U chorych raportowano m.in. zwiększenie stężenia fosforu do wartości prawidłowych, które utrzymywało się w czasie, poprawę w zakresie metabolizmu kości (wzrost wartości ALP). Co więcej, biorąc pod uwagę fakt, że przyczyna genetyczna i patofizjologia choroby jest identyczna u dzieci w wieku 1-12 lat oraz u młodzieży w wieku 13-17 lat z otwartymi płytkami wzrostu można stwierdzić, że dodatkowa korzyść z leczeniem BUR odnosi się do całej populacji pediatrycznej [G-BA 2022].

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

Do analizy włączono następujące, eksperymentalne badania pierwotne dla populacji z XLH w wieku <18 r.ż., które były podstawą oceny BUR przez *Europejską Agencję Leków*:

- badanie **CL301** – badanie RCT, otwarte, fazy III porównujące burosumab z terapią konwencjonalną u chorych w wieku od 1 do ≤12 r.ż.;
- badanie **CL201** – badanie RTC, otwarte, fazy II porównujące burosumab podawany co 2 tyg. (Q2W) vs podawany co 4 tyg. (Q4W) u chorych w wieku od 5 do ≤12 r.ż.;
- badanie **CL205** – badanie eksperymentalne, jednoramienne fazy II oceniające burosumab u chorych w wieku od 1 do <5 r.ż.

Dodatkowo w analizie uwzględniono badania obserwacyjne oraz opisy przypadków dzieci w wieku 13-17 lat. Łącznie w raporcie uwzględniono 6 badań obserwacyjnych *Ewert 2023*, *Walker 2023*, *Brener 2022*, *Ertl 2022*, *Gadion 2022* oraz *Paloian 2022* oraz opisy przypadków – badania *Baradhi 2022*, *Jurca 2022*, *Mindler 2022* i *Martín Ramos 2020*, *ab. konf. Boot 2019*.

9.1. Ocena skuteczności

Poniżej podsumowane kluczowe wyniki dla głównych badań w populacji pediatrycznej (*CL301*, *CL201*, *CL205*). Dodatkowo określono czy wyniki tych badań są zbieżne z dowodami z badań obserwacyjnych.

Początkowe, średnie wartości RSS u chorych były różne w badaniach *CL301*, *CL201* i *CL205*, co wskazuje na różne nasilenie krzywicy. Wyższy, całkowity wynik wg RSS wskazuje na cięższą krzywicę, podczas gdy RSS wynoszący 1,5 jest określany jako łagodna postać krzywicy.

W badaniu *CL301* poprawa krzywicy wg całkowitego wyniku **RSS** w 40 tyg. względem wartości początkowych była prawie 3-krotnie wyższa w grupie BUR w porównaniu z grupą TK. Różnica między grupami była istotna statystycznie ($LSM_{BUR} = -2,0$ [SE: 0,1] vs $LSM_{TK} = -0,7$ [SE: 0,1], $LSMD = -1,3$ [95% CI: -1,7; -0,9], $p < 0,0001$). W 64. tygodniu poprawa krzywicy wg całkowitego wyniku RSS w grupie kontrolnej i badanej utrzymała się, przy czym w grupie BUR nadal obserwowano znacznie większą poprawę, która była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie TK. Również w przypadku oceny krzywicy wg RSS dla kolan i nadgarstków obserwowano wyższą korzyść w grupie BUR vs TK, zarówno w 64. jak i 40. tygodniu.

W pozostałych 2 badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej (*CL201* i *CL205*) nie było grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem. Pomimo różnic w początkowym nasileniu krzywicy u chorych (całkowity wynik RSS wyniósł 1,9 oraz 2,9 odpowiednio w badaniach *CL201* i *CL205*), obserwowano stałą poprawę krzywicy. Zmiana wyniku w 40. tyg. względem wartości początkowych wyniosła $LSM=-1,06$ ($SE:0,11$) w badaniu oraz $LSM=-1,7$ ($SE:0,1$) w badaniu *CL205*.

W badaniu *CL301* średnia zmiana (poprawa) całkowitego wyniku **RGI-C** w 40 tyg. względem wartości początkowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie BUR vs TK ($LSM_{BUR}=1,9$ [$SE: 0,1$] vs $LSM_{TK}=0,8$ [$SE: 0,1$], $LSMD=1,1$ [$95\% CI: 0,8; 1,5$], $p < 0,0001$). W 64. tygodniu w obydwu grupach obserwowano utrzymywanie się poprawy krzywicy wg całkowitego wyniku **RGI-C**, przy czym poprawa w grupie BUR utrzymywała się na znacznie wyższym poziomie niż poprawa w grupie TK, a różnica między grupami była istotna statystycznie ($LSM_{BUR}=2,1$ [$SE: 0,1$] vs $LSM_{TK}=1,0$ [$SE: 0,1$], $LSMD=1,0$ [$95\% CI: 0,7; 1,3$], $p < 0,0001$). Większą poprawę w grupie BUR vs TK obserwowano także dla podskali RGI-C oceniającej kolana i nadgarstki, zarówno w 64. jak i 40. tygodniu. W badaniu oceniono także częstość **odpowiedzi na leczenie wg RGI-C**, które definiowano jako całkowity wynik wg RGI-C ≥ 2 . Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w 40 tyg. w grupie BUR była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą TK (72,4% vs 6,3%). W 64. tyg. częstość odpowiedzi na leczenie wg RGI-C wzrosła do 86,2% w grupie BUR oraz do 18,8% w grupie TK. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *CL301* wzrost stężenia fosforanów w 40. i 64. tygodniu względem wartości początkowych był minimalny w grupie TK, a w grupie BUR wzrósł do dolnej granicy normy podczas pierwszej oceny. Wzrost **stężenia fosforu** w surowicy w 40. tyg. względem początku badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie BUR w porównaniu z grupą TK ($LSM_{BUR}=0,29$ mmol/l [$SE: 0,03$] vs $LSM_{TK}=0,06$ mmol/l [$SE: 0,02$], $p < 0,0001$). Istotnie statystycznie wyższą skuteczność w zakresie wzrostu stężenia fosforu w grupie BUR obserwowano również w 64 tyg.

Również w badaniach *CL201* i *CL205* obserwowano korzystny wpływ burosumabu na **stężenie fosforanów**. Średnie stężenie fosforu w 40. tygodniu było powyżej dolnej granicy normy i utrzymywało się w czasie.

Mobilność w badaniu *CL301* oceniano za pomocą **6MWT** oraz skali **PROMIS**.²⁹ Mobilność wg 6MWT oceniano u chorych w wieku ≥ 5 lat. Początkowy, średni procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji normalnej w grupie BUR wyniósł 76% [SD: 15] oraz w grupie TK 65% [SD: 12]. Chorzy w grupie BUR odnotowali istotną statystycznie większą poprawę mobilności wg 6MWT w 64. tyg. (LSMBUR=9% [SE: 2] vs LSMTK=2% [SE: 3], LSMD=7% [95% CI: 0,01; 14,52], $p=0,0496$). W przypadku mobilności ocenianej wg skali PROMIS obserwowano istotny statystycznie, większy wzrost (poprawę) w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (LSM_{BUR}=2,78 [SE: 1,336] vs LSM_{TK}=0,10 [SE: 0,966]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W 64 tyg. również obserwowano numeryczną przewagę BUR nad TK, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *CL301* **ból** oceniano za pomocą skali PROMIS. W 40. tygodniu obserwowano istotną statystycznie, większą redukcję (poprawę) w domenie bólu w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (LSM_{BUR}=-5,31 [SE: 1,705] vs LSM_{TK}=-0,29 [SE: 1,539]). W 64 tyg. nadal obserwowano większą poprawę wyniku w domenie bólu w grupie BUR, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *CL301* **ból** zmęczenie oceniano za pomocą skali PROMIS. W 40 tyg. obserwowano większą redukcję (poprawę) w domenie oceniającej zmęczenie w grupie BUR w porównaniu z grupą TK (LSM_{BUR}=-4,29 [SE: 1,709] vs LSM_{TK}=-1,05 [SE: 1,754]). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy jednak podkreślić, że różnica między grupami była **istotna klinicznie**. W 64 tyg. nadal obserwowano większą poprawę wyniku w domenie zmęczenia w grupie BUR, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają korzystny wpływ burosumabu na homeostazę fosforanów oraz poprawę krzywicy.

Populacja pediatryczna – przedłużenie badań

W analizie zaprezentowano wyniki długookresowe dla 160 tyg. na podstawie badań *CL201* i *CL205*. W badaniach *CL201* i *CL205* skuteczność burosumabu w leczeniu krzywicy określona za pomocą całkowitego wyniku wg **RSS** utrzymywała się do 160. tygodnia. Średnie **stężenie fosforu** powyżej dolnej granicy normy i utrzymywało się do 160 tygodnia. Co więcej, zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020a* wzrost stężenia fosforu względem

²⁹ Wyniki domen PROMIS były analizowane w ramach oceny jakości życia.

wartości początkowych był istotny statystycznie w przypadku każdej wizyty aż do 160 tygodnia. W badaniu *CL201* poprawa jakości życia wg POSNA-PODCI względem wartości początkowych w domenach oceniających tj.: sport i funkcjonowanie fizyczne, ból i komfort oraz w całkowitym wyniku utrzymywała się do 160. tyg.

Poniżej zestawiono kluczowe wyniki z analizowanych badań.

Tabela 63.
kluczowe wyniki z głównych badań dla populacji pediatrycznej (CL301, CL201, CL205)

Badanie	CL301		CL201	CL205
	BUR Q2W N=29	TK N=32	BUR Q2W N=26	BUR Q2W N=13
Zmiana całkowitego wyniku wg RSS względem wartości początkowych				
Zmiana w 40. tyg.; LSM (SE)	-2,0 (0,1)	-0,7 (0,1)	-1,06 (0,11)	-1,7 (0,1)
Różnica między grupami w 40 tyg.; LSMD (95% CI)	-1,3 (-1,7; -0,9)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,001	TAK; p <0,0001
Zmiana w 64. tyg.; LSM (SE)	-2,2 (0,1)	-1,0 (0,2)	-1,00 (0,11)	-2,0 (0,1)
Różnica między grupami w 64 tyg.; LSMD (95% CI)	-1,2 (-1,6; -0,8)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,0001	TAK; p <0,0001
Zmiana całkowitego wyniku wg RGI-C względem wartości początkowych				
Zmiana w 40. tyg.; LSM (SE)	1,9 (0,1)	0,8 (0,1)	1,66 (0,09)	2,3 (0,1)
Różnica między grupami w 40 tyg.; LSMD (95% CI)	1,1 (0,8; 1,5)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,0001	TAK; p <0,0001
Zmiana w 64. tyg.; LSM (SE)	2,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,56 (0,11)	2,2 (0,1)
Różnica między grupami w 64 tyg.; LSMD (95% CI)	1,0 (0,7; 1,3)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		TAK; p <0,0001	TAK; p <0,0001
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C (RGI-C ≥2,0)				
Częstość w 40 tyg., n (%)	21 (72,4)	2 (6,3)	18 (69,2)	13 (100,0)
Różnica między grupami, OR (95% CI)	39 (7; 212)		N/D	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		N/D	N/D
Częstość w 64 tyg., n (%)	25 (86,2)	6 (18,8)	15 (57,7)	NR
Różnica między grupami, OR (95% CI)	34 (6; 206)		N/D	NR
IS, p-wartość	TAK; p=0,0002		N/D	NR
Zmiana stężenia fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (mmol/l)				
Zmiana w 64. tyg.; LSM (SE)	0,29 (0,03)	0,07 (0,02)	NR	0,29 (0,04)
Różnica między grupami w 64. tyg. LSM	0,22 (b/d)		NR	N/D
IS, p-wartość	TAK; p <0,0001		NR	TAK; p <0,0001

NR – nie raportowano, N/D – nie dotyczy (nie ma zastosowania), ^a wg procedury Hochberga, dla której poziom istotności statystycznej $\alpha=0,025$; opisane jako TEAE

9.2. Ocena bezpieczeństwa

Populacja pediatryczna

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia u chorych, którzy otrzymywali BUR była zbliżona we wszystkich badaniach. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszali wszyscy chory otrzymujący BUR w badaniach *CL301* oraz *CL205*. Z kolei w badaniu *CL201* raportowano AE, które również wystąpiły u wszystkich chorych.

Profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny. We wszystkich włączanych badaniach liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była niewielka. Żaden chorych nie wycofał się z badania z powody zdarzeń niepożądanych, nie zgłaszano również żadnego przypadku zdarzenia prowadzącego do zgonu.

W badaniach oceniano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI), które określono w protokole badania na podstawie znanych informacji dot. profilu bezpieczeństwa burosumabu. AESI obejmowały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hiperfosfatemię, mineralizację ektopową i zespół niespokojnych nóg.

W badaniu *CL301* reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie BUR vs TK (ok. 52% vs 0%). W badaniu raportowano również przypadki nadwrażliwości, które wystąpiły u ok. 38% chorych w grupie BUR oraz u ok. 19% chorych w grupie TK. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Pozostałe AESI tj. hiperfosfatemia, mineralizacja ektopowa i zespół niespokojnych nóg, nie wystąpiły u żadnego chorego w badaniu.

W badaniach *CL301* większość AESI uznano za łagodne lub umiarkowane i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla burosumabu wykorzystano dane pochodzące z ChPL Crysvita®, FDA 2020 oraz z ADRReports 2022 i WHO UMC 2022.

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dzieci i młodzieży z XLH w trakcie badań klinicznych według danych z zakończonych badań długoterminowych były: kaszel, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból głowy, wymioty, ból kończyny, ropień

zęba, obniżenie stężenia witaminy D, biegunka, nudności, wysypka, zaparcie i próchnica zębów. U dorosłych najczęściej raportowano: ból pleców, reakcje w miejscu podania, ból głowy, zakażenie zęba, obniżenie stężenia witaminy D, skurcze mięśni, zespół niespokojnych nóg, zawroty głowy i zaparcia. Znaczna część powyższych zdarzeń jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu choroby, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Z kolei do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, badania diagnostyczne, zaburzenia układu nerwowego.

9.3. Wnioski

Analiza skuteczności burosumabu względem terapii konwencjonalnej wykazała znamienne przewagę burosumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania burosumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie burosumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii XLH.

10. Dyskusja

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego *Crysvita*® (burosumab) w ramach programu lekowego. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego kryteria włączenia obejmują hipofosfatemie sprzężoną z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności burosumabu nad terapią konwencjonalną, na którą składają się fosfor i aktywna witamina D. Przewaga ta została wykazana dla kluczowych w ocenie chorych na XLH punktów końcowych, również w długim okresie obserwacji.

Analiza profilu bezpieczeństwa burosumabu wykazała, że jest on akceptowalny. Pomimo wysokiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, przeważająca większość wystąpiła w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako **wysoką**. Wiarygodność wewnętrzną analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych.

Podstawę analizy stanowią 3 badania w populacji XLH <18 r.ż (*CL301*, *CL201* i *CL205*), które były podstawą oceny BUR przez *Europejską Agencję Leków*. Wnioski dla porównania burosumabu z terapią konwencjonalną pochodzą z randomizowanego badania *CL301*. Badanie *CL301* było badaniem otwartym, w związku z czym, przydział chorych do grup był jawny. Ze względu na znajomość interwencji ocena subiektywnych punktów końcowych (takich jak HRQoL) lub zdarzeń niepożądanych może być obarczona ryzykiem błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że pierwszorzędowy punkt końcowy jakim była ocena krzywicy, została przeprowadzona przez radiologów, którzy nie znali tożsamości chorego, statusu leczenia i czasu wykonania radiogramów. Co więcej, w badaniu oceniano inne kluczowe punkty końcowe, w tym homeostazę fosforanów, których ocena nie jest obarczona ryzykiem stronniczości. Dane dla populacji pediatrycznej uzupełniono o wyniki z

badania klinicznych *CL201* i *CL205* oraz badań obserwacyjnych. W ww. badaniach nie było grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem. Na ich podstawie stwierdzono jednak spójność efektu klinicznego uzyskiwanego u chorych leczonych burosumabem.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako wysoka. Wiarygodność zewnętrzna analizy oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne. Stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Należy jednak zauważyć, że w badaniach rejestracyjnych dla populacji pediatrycznej nie uczestniczyli chorzy w wieku 13-17 lat. Jednakże, w analizie przedstawieniu opisy przypadków dzieci w wieku 13-17 lat oraz badania obserwacyjne, w których uczestniczyli chorzy w wieku ≥ 13 r.ż. U chorych w wieku 13-17 lat obserwowano korzystny efekt burosumabu, zbieżny z tym obserwowanym w badaniach klinicznych. U chorych raportowano m.in. zwiększenie stężenia fosforu do wartości prawidłowych, które utrzymywało się w czasie czy poprawę w zakresie metabolizmu kości (wzrost wartości ALP). Co więcej, w niemieckiej rekomendacji finansowej dla produktu leczniczego Crysvita® stwierdzono, że biorąc pod uwagę fakt, że przyczyna genetyczna i patofizjologia choroby jest identyczna u dzieci w wieku 1-12 lat oraz u młodzieży w wieku 13-17 lat z otwartymi płytkami wzrostu można stwierdzić, że dodatkowa korzyść z leczenia BUR odnosi się do całej populacji pediatrycznej [G-BA 2022]. Co najistotniejsze, burosumab został zarejestrowany w całej populacji pediatrycznej, a więc istnieją podstawy do stosowania burosumabu u wszystkich dzieci z XLH z potwierdzoną radiologicznie chorobą kości. Biorąc pod uwagę powyższe informacje oceniono, iż wnioski wyciągnięte na podstawie badań dla burosumabu w wysokim stopniu można odnieść do populacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono również 1 przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji *CADTH 2020*. Do przeglądu włączono 3 badania w populacji < 18 r.ż. (*CL301*, *CL201*, *CL205*) oraz 2 badania w populacji ≥ 18 r.ż. (*CL303*, *CL304*). Wnioski autorów dot. populacji pediatrycznej są zbieżne z wnioskami przedstawionymi w raporcie. Należy jednak podkreślić, że niniejszy raport został uzupełniony o dane długookresowe m.in. z badań *CL201* i *CL205*, których nie omówiono w opracowaniu *CADTH 2020*.

Objawy XLH różnią się u dzieci z rosnącym szkieletem oraz u starszej młodzieży i dorosłych. U dzieci XLH wiąże się z krzywicą, deformacjami kości i zaburzeniami wzrostu, które nieleczone prowadzą do niskiego wzrostu. U dorosłych nie można już wpływać na wzrost szkieletu. Symptomatologia u dorosłych obejmuje m.in. przedwczesną chorobę zwyrodnieniową stawów, entezopatię (zwapnienia ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), zwiększone ryzyko złamań/pseudozłamań i zwiększone ryzyko osteoporozy. Objawy te są wynikiem osteomalacji (słaba mineralizacja kości) oraz uszkodzeń związanych z krzywicą w dzieciństwie. Powyższe objawy wiążą się z bólem i sztywnością. Zwężenie kanału kręgowego i ropnie/infekcje zębów przy braku próchnicy są również częścią obrazu klinicznego u dorosłych. Ponadto uważa się, że hipofosfatemia przyczynia się do rozsianych objawów, takich jak osłabienie, zmęczenie oraz ból kości i mięśni. Część objawów u chorych uważana jest za modyfikowalnych (np. osteomalacja), a inne nie, w tym np. entezopatia i choroba zwyrodnieniowa stawów [EMA 2020b].

Podstawę leczenia XLH stanowi terapia konwencjonalna, na którą składają się doustny fosfor i aktywna witamina D. Zaleca się, aby dzieci z XLH otrzymywały codziennie doustny fosforan w celu zrekompensowania utraty fosforanów w nerkach. Ponieważ fosforan podawany doustnie jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim i wydalany z moczem w czasie kilku godzin, należy go podawać kilka razy dziennie. Fosforan podawany doustnie jest na ogół źle tolerowany, powodując objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności i bóle brzucha. Zaleca się również, aby dzieci z XLH leczone fosforanami otrzymywały także aktywne analogi witaminy D (alfakalcydol lub kalcytriol), aby przeciwdziałać niedoborowi witaminy D i zapobiegać wtórnej nadczynności przytarczyc. Podsumowując, leczenie XLH jest znacznie ograniczone. Terapia konwencjonalna nie ma wpływu na patofizjologię choroby, ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, jest źle tolerowana i wymaga ścisłego monitorowania.

Lek Crysvita® został zarejestrowany we wszystkich krajach Unii Europejskiej w 2018 roku w leczeniu XLH. Lek ten prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów, a zatem leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy. Lek podawany jest w formie zastrzyków dwa razy w miesiącu. Wyklucza to konieczność podawania mieszanki fosforanowej i witaminy D, co istotnie obciąża nerki, a zatem eliminuje ryzyko niewydolności nerek. **Lek Crysvita® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.**

Należy również podkreślić, iż produkt leczniczy Crysvita® otrzymał pozytywne rekomendacje takich organizacji jak NICE, SMC, HAS, PBAC i CADTH. W pozytywnych rekomendacjach dla burosumabu w leczeniu populacji pediatrycznej powoływano się na wyniki z kluczowego badania klinicznego *CL301*. Stwierdzono, że produkt leczniczy Crysvita® przynosi korzyści kliniczne u chorych i podkreślono wysoce niezaspokojoną potrzebę leczniczą w rozpatrywanej populacji.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Crysvita® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu populacji pediatrycznej z XLH w Polsce.

11. Załączniki

11.1. Wyniki w podgrupach na podstawie badań CL201 i CL205

11.1.1. Ocena krzywicy wg RGI-C i RSS

Tabela 64.

Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS względem wartości początkowych na podstawie badania CL201 – wyniki w podgrupie chorych z RSS $\geq 1,5$ na początku badania

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	BUR	
			LSM (SE)	N
Całkowity wynik wg RSS [pkt]				
CL201 (Carpenter 2018)	Chorzy z RSS $\geq 1,5$ na początku badania	40 tyg.	-1,68 (0,11)	17
		64 tyg.	-1,44 (0,13)	17
Całkowity wynik wg RGI-C [pkt]				
CL201 (Carpenter 2018)	Chorzy z RGI-C $\geq 1,5$ na początku badania	40 tyg.	2,02 (0,04)	17
		64 tyg.	2,06 (0,07)	17

Skala RGI-C –zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawą krzywicy. Skala RSS - zmiana ujemna względem wartości początkowych oznacza poprawą krzywicy.

Tabela 65.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C na podstawie badania CL201

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	BUR	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg RGI-C (całkowity wynik wg RGI-C ≥ 2)				
CL201 (Carpenter 2018)	Chorzy z RSS $\geq 1,5$ na początku badania	40 tyg.	16 (94,1)	17

11.1.2. Mobilność wg 6MWT

Tabela 66.

Zmiana dystansu wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania CL201

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	BUR	
			LSM (SE)	N
Zmiana dystansu wg 6MWT [%]^a				
<i>CL201</i> (<i>Carpenter 2018</i>)	Chorzy, którzy na początku badania przebywali <80% dystansu względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej	64 tyg.	12	14
Zmiana dystansu wg 6MWT [m]				
<i>CL201</i> (<i>Carpenter 2018</i>)	Chorzy, którzy na początku badania przebywali <80% dystansu względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej	64 tyg.	96	14

^a Raportowano jako odsetek względem przewidywanych wartości dla populacji normalnej, dopasowanych do wieku i płci.

11.2. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu CL205

Tabela 67.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg stopnia ich nasilenia na podstawie badania CL205

Zdarzenie 5. stopień nasilenia (zgon); 4. stopień nasilenia (zagrożający życiu); 3. stopień nasilenia (ciężki); 2. stopień nasilenia (umiarkowany); 1. stopień nasilenia (łagodny)	n (%) (N=13)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	13 (100,0)
1. stopień nasilenia	6 (46,2)
2. stopień nasilenia	6 (46,2)
3. stopień nasilenia	1 (7,7)
Kaszel	11 (84,6)
1. stopień nasilenia	11 (84,6)
Gorączka	9 (69,2)
1. stopień nasilenia	9 (69,2)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (69,2)
1. stopień nasilenia	8 (61,5)
2. stopień nasilenia	1 (7,7)
Ropień zęba	7 (53,8)
1. stopień nasilenia	4 (30,8)
2. stopień nasilenia	3 (23,1)
Katar	6 (46,2)
1. stopień nasilenia	6 (46,2)
Wymioty	6 (46,2)
1. stopień nasilenia	5 (38,5)
2. stopień nasilenia	1 (7,7)
Niedrożność nosa	5 (38,5)
1. stopień nasilenia	5 (38,5)
Biegunka	4 (30,8)
1. stopień nasilenia	4 (30,8)
Ból kończyn	4 (30,8)
1. stopień nasilenia	3 (23,1)
2. stopień nasilenia	1 (7,7)
Paciorkowcowe zapalenie gardła	4 (30,8)
1. stopień nasilenia	4 (30,8)
Zapalenie stawów	3 (23,1)

Zdarzenie 5. stopień nasilenia (zgon); 4. stopień nasilenia (zagrożający życiu); 3. stopień nasilenia (ciężki); 2. stopień nasilenia (umiarkowany); 1. stopień nasilenia (łagodny)	n (%) (N=13)
1. stopień nasilenia	3 (23,1)
Ugryzienie stawonoga	3 (23,1)
1. stopień nasilenia	3 (23,1)
Zapalenie nosogardzieli	3 (23,1)
1. stopień nasilenia	3 (23,1)
Ból jamy ustnej	3 (23,1)
1. stopień nasilenia	3 (23,1)
Otarcie skóry	3 (23,1)
1. stopień nasilenia	3 (23,1)
Dyskomfort w jamie brzusznej	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Ból w górnej części brzucha	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Zakażenie ucha	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Ból ucha	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Upadek	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Ból głowy	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Nadmierna senność	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Deformacja kolan	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Mięczak zakaźny	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Ból jamy ustnej i gardła	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Przekrwienie dróg oddechowych	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Ból zęba	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (15,4)
1. stopień nasilenia	2 (15,4)

Zdarzenie 5. stopień nasilenia (zgon); 4. stopień nasilenia (zagrożający życiu); 3. stopień nasilenia (ciężki); 2. stopień nasilenia (umiarkowany); 1. stopień nasilenia (łagodny)	n (%) (N=13)
Afta	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Obniżenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Podwyższenie stężenia parathormonu we krwi	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Ból kości	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zapalenie spojówek	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zaparcie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Stłuczenie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Jednostronna utrata słuchu	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Obniżony apetyt	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Owsica	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Dyskomfort w nadbrzuszu	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Krwawienie z nosa	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Nadmierna produkcja woskowiny	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zakażenie oka	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zmęczenie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Alergia pokarmowa	1 (7,7)
3. stopień nasilenia	1 (7,7)
Deformacja stopy	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Kandydoza narządów płciowych	1 (7,7)

Zdarzenie 5. stopień nasilenia (zgon); 4. stopień nasilenia (zagrożający życiu); 3. stopień nasilenia (ciężki); 2. stopień nasilenia (umiarkowany); 1. stopień nasilenia (łagodny)	n (%) (N=13)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Ropień dziąseł	1 (7,7)
2. stopień nasilenia	1 (7,7)
Pęcherz dziąseł	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Rumień dziąseł	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Ból dziąseł	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Obecność krwi w kale	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Nieprawidłowe tętno	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Nadwrażliwość	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Niedosluch	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Podwyższony apetyt	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Otarcie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Uraz warg	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Utrata zębów	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Ból mięśni	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Nudności	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Niesercowy ból w klatce piersiowej	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zapalenie ucha środkowego	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)

Zdarzenie 5. stopień nasilenia (zgon); 4. stopień nasilenia (zagrożający życiu); 3. stopień nasilenia (ciężki); 2. stopień nasilenia (umiarkowany); 1. stopień nasilenia (łagodny)	n (%) (N=13)
Wyciek z ucha	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Rumień prącia	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Ból prącia	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zapalenie płuc	1 (7,7)
2. stopień nasilenia	1 (7,7)
Nadmierne pragnienie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Wielomocz	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Wymioty po zabiegu	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Mokry kaszel	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Wysypka	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zapalenie zatok	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Wady rozwojowe czaszki	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Kichanie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Obrzęk twarzy	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Problemy z żąbkowaniem	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Podrażnienie gardła	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Uraz zęba	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Nietrzymanie moczu	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Zakażenie dróg moczowych	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Pokrzywka	1 (7,7)

Zdarzenie 5. stopień nasilenia (zgon); 4. stopień nasilenia (zagrożający życiu); 3. stopień nasilenia (ciężki); 2. stopień nasilenia (umiarkowany); 1. stopień nasilenia (łagodny)	n (%) (N=13)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Obniżone stężenie witaminy D	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Wymioty chłustające	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Świszczenie	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)
Podwyższenie liczby białych krwinek	1 (7,7)
1. stopień nasilenia	1 (7,7)

11.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Nie odnaleziono badań zakończonych (nieopublikowanych) dla burosumabu w populacji pediatrycznej z XLH.

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(burosumab OR crysvita OR KRN23 OR "KRN-23" OR "KRN 23" OR ux023 OR "ux-023" OR "ux 023")	195	415 ^{^^}	75 [^]
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	261	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: Trials 75

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 29.05.2022 r.

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 69.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	burosumab OR Crysvita	132
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	burosumab	1
	Crysvita	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	burosumab	1
	Crysvita	1
FDA (Food and Drug Administration) https://www.fda.gov/	burosumab OR Crysvita	19
The U.S. National Institutes of Health http://www.clinicaltrials.gov	burosumab OR Crysvita	27
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	burosumab OR Crysvita	8
URPLWMPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	burosumab	0
	Crysvita	0

Data wyszukiwania: 02.06.2023 r.

11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 70.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
CADTH 2020	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu	Baza Medline przez Ovid; Baza Embase przez Ovid; Baza PubMed Przeszukano również rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia oraz portal wyszukiwania Międzynarodowej Platformy Rejestru Badań Klinicznych Światowej Organizacji Zdrowia. Data przeszukania baz: 14.08.2019 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu w leczeniu XLH u chorych dorosłych i dzieci w wieku ≥1 r.ż.	Do przeglądu systematycznego 3 badania RCT (CL301, CL201, CL303) i 1 badanie jednoramienne CL205, obejmujące łącznie 260 chorych z XLH. Trzy z włączonych badań przeprowadzono w populacji pediatrycznej (CL301, CL201, CL205), jedno w populacji osób dorosłych (CL303). Dodatkowo w publikacji omówiono charakterystykę i wyniki jednoramiennego badania CL304 (N=14), z populacją chorych dorosłych z XLH. W przypadku populacji pediatrycznej wykazano, iż dzieci, które otrzymywały BUR Q2W, wykazały poprawę radiograficznych punktów końcowych (mierzonych za pomocą RSS i RGI-C), stężenia fosforu w surowicy i deformacji kończyn dolnych. Nie było pewności co do poprawy wzrostu i zwiększenia mobilności w porównaniu z doustnym leczeniem fosforanami i aktywną witaminą D. Ponadto leczenie BUR nie wiązało się ze znaczącą poprawą wyniku HRQoL oraz innych parametrów zgłaszanych przez chorych z XLH. Powyższe wyniki korelują z efektami leczenia uzyskanymi w długoterminowych przedłużeniach badań. U dorosłych chorych burosumab wiązał się ze znaczną poprawą stężenia fosforu w surowicy i zgłaszaną przez nich sztywnością stawów w porównaniu z PLC w 24. tyg. Zaobserwowano również prawdopodobną istotną klinicznie poprawę u chorych otrzymujących burosumab pod względem gojenia się aktywnych i nieaktywnych złamań oraz pseudozłamań w porównaniu z PLC. Nie wykazano poprawy w redukcji bólu lub zmęczenia w porównaniu BUR vs PLC.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Zarówno wśród dzieci jak i dorosłych, żaden chory nie wycofał się z leczenia ani z badań z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie badań oraz w fazie ich przedłużenia nie zgłoszono żadnych zgonów. Nie stwierdzono nowych zagrożeń związanych z AESI (hiperfosfatemią, mineralizacją ektopową, nadwrażliwością, reakcją w miejscu wstrzyknięcia).</p> <p>Wnioski dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania burosumabu u chorych z XLH są ograniczone ze względu na krótki czas trwania leczenia. Obserwacja leczenia BUR w czasie kilku kolejnych lat powinna wykazać, czy terapia BUR przynosi długoterminową poprawę wyników leczenia i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z obecną terapią konwencjonalną.</p>

11.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 71.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena		Publikacja
		CADTH 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK

Domena		Publikacja
		CADTH 2020
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

11.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.8.1. CL301

Badanie CL301 [Imel 2019, Padidela 2021]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte (z aktywną grupą kontrolną), fazy 3;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; losowe przydzielenie chorych do grup w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej BUR i TK, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS) i blokowej randomizacji (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją według stopnia nasilenia krzywicy (ogólny wynik RSS $\leq 2,5$ vs $> 2,5$), wieku (< 5 vs ≥ 5 lat) i regionu (Japonia vs reszta świata);</p> <p>Zaślepienie: brak, chory i badacz nie byli zaślepieni;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Ultragenyx Pharmaceutical i Kyowa Kirin International;</p> <p>Liczba ośrodków: 16 (międzynarodowe³⁰)</p> <p>Okres obserwacji: 64 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy (badany za pomocą ANCOVA) stanowiła ocena wpływu BUR na poprawę krzywicy za pomocą RCI-G w 40. tyg. leczenia, zakładając średni globalny wynik 1,80 dla BUR i 1,40 dla terapii konwencjonalnej oraz SD=0,50. Do analizy włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. W analizie wykorzystane testy dwustronne z 95% CI; p = 0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>;</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 1 do ≤ 12 r.ż.; • radiograficzne cechy krzywicy z RSS ≥ 2 na podstawie odczytu centralnego; • mutacja PHEX lub wariant o niepewnym znaczeniu u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny z odpowiednim dziedziczeniem sprzężonym z chromosomem X; • fosfor w surowicy $< 3,0$ mg/dl ($< 0,97$ mmol/l); • kreatynina w surowicy $< \text{ULN}$ dopasowanej do wieku; • 25(OH)D w surowicy $> \text{LLN}$ (≥ 16 ng/ml) podczas wizyty kwalifikacyjnej; • stosowanie zarówno doustnej terapii fosforanami, jak i aktywnej witaminy D w czasie ≥ 12 mies. (dla dzieci ≥ 3 lat) lub w czasie ≥ 6 mies. (dla dzieci < 3 lat) na 7 dni przed randomizacją; • dostęp do wcześniejszej dokumentacji medycznej w celu gromadzenia danych m.in. dotyczących historii choroby; • pisemna lub ustna zgoda (odpowiednio dla podmiotu i regionu) oraz pisemna świadoma zgoda prawnie upoważnionego przedstawiciela po wyjaśnieniu charakteru badania oraz przed wszelkimi procedurami związanymi z badaniem; • w opinii badacza, chęć i możliwość do ukończenia wszystkich aspektów badania, przestrzegania harmonogramu wizyt i stosowania się do zaleceń; • w przypadku wystąpienia u kobiety pierwszej miesiączki - negatywny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego i przejście podczas badania dodatkowych testów ciążowych. Kobiety w wieku

³⁰ 5 w USA, po 3 w Japonii i Kanadzie, 2 w Wielkiej Brytanii, po 1 w Szwecji, Korei Południowej i Australii

Badanie CL301 [Imel 2019, Padidela 2021]

rozrodczym muszą chcieć stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez czas trwania badania oraz 12 tyg. po odstawieniu badanego leku. Aktywni seksualnie mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym lub wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez czas trwania badania oraz 12 tyg. po odstawieniu badanego leku.

Kryteria wykluczenia:

- wynik wg skali Tannera ≥ 4 lub dla oceny: narządów płciowych, piersi lub włosów łonowych, na podstawie badania fizykalnego;
- wzrostu >50 -ego percentyl na podstawie norm krajowych;
- stosowanie leków zobojętniających na bazie wodorotlenku glinu, ogólnoustrojowych kortykosteroidów, acetazolamidu i tiazydów w czasie 7 dni przed wizytą kwalifikacyjną;
- obecne lub wcześniejsze stosowanie leuprolireliny, triptoreliny, gosereliny lub innych leków opóźniających dojrzewanie;
- stosowanie terapii hormonem wzrostu w czasie 12 mies. przed wizytą kwalifikacyjną;
- wapnica nerek o 4. stopniu nasilenia stwierdzona na podstawie USG w oparciu o następującą skalę:
 - 0 = normalna;
 - 1 = niewielkie zwiększenie echogeniczności brzegów piramid;
 - 2 = niewielkie, ale rozlane zwiększenie echogeniczności obejmujące całe piramidy
 - 3 = duże, uogólnione zwiększenie echogeniczności obejmujące całe piramidy;
 - 4 = formacja kamieni: samotne skupienie ech na czubku piramidy;
- planowana operacja ortopedyczna, w tym osteotomia lub implantacja lub usunięcie staplerów, płytek typu *8-plate* lub innych elementów, w czasie pierwszych 40 tyg. badania;
- hipokalcemia lub hiperkalcemia, definiowane jako stężenie wapnia w surowicy poza normami skorygowanymi o wiek;
- dowody na nadczynność przytarczyc (poziom PTH=2,5 x ULN);
- stosowanie leków hamujących PTH (np. cynakalcet, kalcymimetyki) w czasie 2 mies. przed wizytą kwalifikacyjną;
- obecność lub stwierdzony w wywiadzie jakiegokolwiek stan, który w opinii badacza naraża chorego na wysokie ryzyko złego przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub nieukończenia badania;
- obecność współistniejącej choroby lub stanu, który utrudniałby udział w badaniu lub wpływał na jego bezpieczeństwo;
- w wywiadzie nawracająca infekcja lub predyspozycja do infekcji lub znanego niedoboru odporności;
- stosowanie terapeutycznego przeciwciała monoklonalnego w czasie 90 dni przed wizytą przesiewową lub reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne w wywiadzie;
- obecna lub stwierdzona w wywiadzie jakiegokolwiek nadwrażliwość na substancje pomocnicze w produkcie leczniczym Crysvita®, która w ocenie badacza naraża chorego na zwiększone ryzyko działań niepożądanych.
- stosowanie dowolnego badanego produktu lub badanego wyrobu medycznego w czasie 30 dni (w Japonii w czasie 4 mies.) przed badaniem kwalifikacyjnym lub wymóg podania dowolnego badanego produktu przed zakończeniem wszystkich zaplanowanych ocen badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (BUR)	Grupa kontrolna (terapia konwencjonalna)
Liczba chorych	29	32
Mężczyźni, n (%)	13 (44,8)	14 (43,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	5,8 (3,4)	6,3 (3,2)
Wiek <5 r.ż., n (%)	14 (48,3)	12 (37,5)
Rasa, n (%)	Kaukaska	25 (86,2)
	Azjatycka	2 (6,9)
	Inna	1 (3,1)
Region, n (%)	Japonia	2 (6,9%)
	USA	16 (55,2)

Badanie CL301 [Imel 2019, Padidela 2021]			
	Kanada	2 (6,9)	7 (21,9)
	Europa	2 (6,9)	3 (9,4)
	Korea Południowa	0 (0,0)	2 (6,3)
	Australia	7 (24,1)	2 (6,3)
Z-score – wzrost	Średnia (SD)	-2,3 (1,2)	-2,1 (0,9)
	Mediana (IQR)	-2,3 (-3,05; -1,45)	2,1 (-2,51; -1,44)
Z-score – waga	Średnia (SD)	-0,9 (1,2)	-0,6 (0,9)
	Mediana (IQR)	-0,8 (-1,75; -0,59)	-0,7 (-1,17; -0,05)
Skala Tannera, n (%)	1	27 (93,1)	31 (96,9)
	2	2 (6,9)	1 (3,1)
Stężenie fosforu w surowicy, średnia (SD) [mmol/l]		0,78 (0,08)	0,74 (0,08)
Stosunek TMP/GFR, średnia (SD) [mmol/l]		0,71 (0,12)	0,65 (0,11)
Stężenie 1,25(OH) ₂ D w surowicy, średnia (SD) [pmol/l]		110 (48)	96 (36)
Stężenie 25(OH)D w surowicy, średnia (SD) [nmol/l]		80,63 (26,15)	79,38 (25,14)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, średnia (SD) [U/l]		510,8 (124,9)	523,4 (154,4)
Czas trwania poprzedniej terapii konwencjonalnej, [lata]	Średnia (SD)	3,3 (3,1)	4,3 (3,0)
	Mediana (IQR)	2,2 (1,56; 3,47)	3,5 (1,88; 6,33)
Ogólny wynik RSS	Średnia (SD)	3,2 (1,0)	3,2 (1,1)
	Mediana (IQR)	3,0 (2,50; 3,50)	3,0 (2,50; 4,00)
Liczba chorych z ogólnym wynikiem RSS >2,5, n (%)		19 (65,5)	20 (62,5)
INTERWENCJA³¹			
Interwencja badana:			
Początkowa dawka podskórna BUR wynosiła 0,8 mg/kg Q2W. Lek był podawany w postaci podskórnej iniekcji przez pracownika służby zdrowia w miejscu badania lub podczas domowej wizyty lekarskiej.			
Dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W jeśli zostały spełnione następujące kryteria łącznie:			
<ul style="list-style-type: none"> • 2 kolejne pomiary stężenia fosforu w surowicy poniżej normy (<1,03 mmol/l (3,2 mg/dl)); • fosfor w surowicy wzrósł o ≤0,5 mg/dl od wartości początkowej; 			

³¹przed randomizacją wszyscy chorzy przeszli 7-dniowy okres wypłukiwania, w którym zaprzestali leczenia terapią konwencjonalną

Badanie CL301 [Imel 2019, Padidela 2021]

- chory nie opuścił dawki leki, która może odpowiadać za obniżenie stężenia fosforu w surowicy.

Interwencja kontrolna:

Fosforan i aktywna witamina D podawane doustnie kilka razy dziennie.

Zalecane dawki:

- doustny fosfor: w dawce 20-60 mg/kg na dobę podzielony na 3 do 5 dawek na dobę;
- witamina D (w zależności od receptury podawana 1-3 razy dziennie):
 - alfacalcydol w dawce 40-60 ng/kg dziennie lub
 - kalcytriol 20–30 ng/kg dziennie.

Leczenie wspomagające: Badacz mógł przepisać dowolne leki lub zabiegi uznane za niezbędne do zapewnienia najlepszego leczenia wspomagającego za wyjątkiem:

- hormonów wzrostu;
- leków zubożających kwas żołądkowy: wodorotlenku glinu;
- ogólnoustrojowych GKS,
- acetazolamidu, tiazydów;
- leuproreliny, triptoreliny, gosereliny i innych leków opóźniających dojrzewanie;
- supresorów PTH;
- przeciwciał monoklonalnych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena krzywicy wg RGI-C i RSS;
- długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej;
- tempo wzrostu;
- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- mobilność wg 6MWT;
- ocena bólu, funkcjonowania i zmęczenia wg PROMIS;
- ocena jakości życia wg SF-10;
- ocena bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ocena przeciwciał przeciwko BUR.

11.8.2. CL201

Badanie CL201 [Linglart 2022, Carpenter 2018, EMA 2019]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II;

Opis metody randomizacji: tak; losowe przydzielenie chorych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej BUR co 2 tygodnie (Q2W) oraz do grupy przyjmującej BUR co 4 tygodnie (Q4W) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS) i stratyfikacji wg płci.

W 64. tygodniu chorzy w grupie Q4W zmienili dawkowanie BUR na Q2W (grupa Q4W → Q2W), a chorzy z grupy Q2W kontynuowali leczenie zgodnie z przypisanym w czasie randomizacji (grupa Q2W → Q2W).

W raporcie uwzględniono wyniki dla grupy Q2W. Odstąpiono od ekstrakcji wyników dla chorych leczonych dawką Q4W, ponieważ nie jest to dawkowanie zgodne z standardowym schematem leczenia wg *ChPL Crysvita*®. W przypadku przedłużenia badania ekstrahowano wyniki dla grupy leczonej standardowym schematem przez cały okres badania Q2W → Q2W.

Zaślepienie: brak, chory i badacz nie byli zaślepieni;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: do 64. tyg. z badania nie utracono żadnego chorego;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: TAK;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Ultragenyx Pharmaceutical and Kyowa Hakko Kirin;

Liczba ośrodków: 9 ośrodków w USA i Europie;

Okres obserwacji:

- porównanie BUR w dawkach Q2W vs Q4W: 64. tygodnie;
- porównanie BUR w dawkach Q2W → Q2W vs Q4W → Q2W: do 160 tyg.

Analiza statystyczna: Wyniki kliniczne przedstawiono w postaci średniej, średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) lub zmiany średniej LS w stosunku do wartości początkowych wraz z SD, SE lub 95% CI. Średnia LS, SE, 95% CI i 2-stronne wartości p pochodzą z modelu uogólnionego równania estymacyjnego (GEE). Dla stężenia fosforu w surowicy, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i ALP model GEE uwzględnia zmianę od wartości początkowej jako zmienną zależną, wizytę jako zmienną kategorię i dostosowuje się do pomiaru wyjściowego z wymienną strukturą kowariancji. W przypadku RSS i RGI-C model GEE obejmuje zmianę od wartości początkowej w RSS jako zmienną zależną, wizytę jako czynnik oraz wiek i RSS na początku jako współzmiennne z wymienną strukturą kowariancji. Dla wzrostu z-scores, model GEE obejmuje zmianę stosunku do wartości początkowej jako zmienną zależną, wizytę i płeć jako czynniki oraz wiek i wzrost z-score na początku badania jako współzmiennne z wymienną strukturą kowariancji.

Podejście do testowania hipotezy: W badaniu testowano czy zmiana względem wartości początkowych dla I. rzędowego PK (poprawa krzywicy wg RSS) była istotna statystycznie.

Dla porównania grupy Q2W vs Q4W nie testowano hipotez statystycznych.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek od 5 do 12 r.ż.;
- radiograficzne dowody na czynną chorobę kości, w tym krzywicę w nadgarstkach i/lub kolanach i/lub wygięcie kości udowej lub piszczelowej;
- objawy krzywicy (stadium Tannera ≤ 2) w oparciu o rozwój piersi lub jąder;
- przerwanie doustnej terapii fosforanami i aktywnymi metabolitami lub analogami witaminy D w okresie badania kwalifikującego;
- mutacja lub wariant PHEX u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny z odpowiednim dziedziczeniem sprzężonym z chromosomem X;
- stężenie FGF23 w surowicy > 30 pg/ml;
- stężenie fosforanów w surowicy na czczo $\leq 2,8$ mg/dl (0,9 mmol/l);
- wzrostu na poziomie > 50 -ego percentyla odpowiedniego dla wieku i płci na podstawie norm krajowych z USA i Europy.

Kryteria wykluczenia:

Badanie CL201 [Linglart 2022, Carpenter 2018, EMA 2019]

- stosowanie metabolitów lub analogów witaminy D w czasie 14 dni przed badaniem kwalifikacyjnym;
- stosowanie doustnych suplementów fosforanowych, leków zobojętniających sok żołądkowy z wodorotlenkiem glinu, ogólnoustrojowych GKS lub diuretyków tiazydowych w czasie 7 dni przed badaniem kwalifikacyjnym;
- stosowanie terapii hormonem wzrostu w czasie 3 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym;
- nefrokalcynozą stopnia 3. lub wyższego ocenianą za pomocą USG nerek;
- hipokalcemia lub hiperkalcemia;
- trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc określona przez badacza;
- stosowanie środków kalcymimetycznych w czasie 2 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym.

Dane demograficzne

Parametr		BUR co 2 tyg. (Q2W)	BUR co 4 tyg. (Q4W)
Liczba chorych		26	26
Mężczyźni, n (%)		12 (46,2)	12 (46,2)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	8,7 (1,7)	8,3 (2,0)
	Zakres (min; max)	5; 12	5; 12
Rasa kaukaska*, n (%)		23 (88,5)	23 (88,5)
Waga, średnia (SD) [kg]		31,9 (7,9)	29,1 (10,7)
Wzrost	Z-score, średnia (SD)	-1,7 (1,0)	-2,1 (1,0)
	Percentyl dla wieku i płci	11,1 (13,8)	6,2 (8,2)
Region, n (%)	USA	17 (65,4)	19 (73,1)
	Europa	9 (34,6)	7 (26,9)
Chorzy leczeni wcześniej terapią konwencjonalną, n (%)		24 (92,3)	26 (100)
Czas trwania terapii konwencjonalnej, średnia (SD) [lata]		7,0 (2,1)	6,7 (2,6)
Wiek, w którym rozpoczęto terapię konwencjonalną, średnia (SD) [lata]		2,2 (1,5)	1,9 (1,2)
Reabsorpcja fosforanów w kanalikach nerkowych, średnia (SD) [mg/dl]**§		2,2 (0,5)	2,0 (0,3)
Stężenie fosforu w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]§		2,4 (0,4)	2,3 (0,3)
Stężenie 1,25(OH)2D w surowicy, średnia (SD) [pg/ml]§		41,3 (22,0)	41,4 (15,3)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, średnia (SD) [U/l]§		462 (110)	456 (101)
Ogólny wynik RSS^	Średnia (SD)	1,9 (1,2)	1,7 (1,0)
	Zakres (min, max)	0; 4,5	0; 3,0
Chorzy z mutacją genu PHEX, n (%)***		23 (88,5)	22 (84,6)
Stopień nefrokalcynozy, n (%)#	0	17 (65,4)	17 (65,4)
	1	6 (23,1)	5 (19,2)
	2	3 (11,5)	4 (15,4)
INTERWENCJA³²			

³² przed randomizacją wszyscy chorzy przeszli 7-dniowy okres wypłukiwania, w którym zaprzestali leczenia terapią konwencjonalną

Badanie CL201 [Linglart 2022, Carpenter 2018, EMA 2019]

Interwencja badane:

Faza wstępna: Zastrzyki podskórne BUR co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W) przez pierwsze 64 tygodnie;

Faza zwiększania dawki:

Od 66. do 160. tygodnia wszyscy chorzy otrzymywali BUR w schemacie Q2W.

Podczas początkowego 16-tygodniowego okresu zwiększania dawki, dawka BUR była zwiększana zgodnie z następującymi wartościami: 0,1 mg/kg mc., 0,2 mg/kg mc. i 0,3 mg/kg mc. w schemacie Q2W; oraz 0,2 mg/kg, 0,4 mg/kg mc. i 0,6 mg/kg mc. dla schematu Q4W.

BUR był dalej dostosowywany w celu zidentyfikowania dawki BUR, która utrzymywała stężenie fosforanu w surowicy na czczo w zakresie docelowym od 3,5 do 5,0 mg/dl (1,13-1,62 mmol/l). Ze względu na biochemiczne dowody na to, że stężenia fosforu w surowicy były bardziej stabilne podczas leczenia Q2W, chorzy w grupie Q4W przeszli na schemat Q2W w 64 tygodniu i podano im 60% ustalonej całkowitej dawki Q4W (zaokrąglonej do najbliższych 10 mg) co dwa tygodnie (Q4W→Q2W) do 160 tygodnia. Chorzy w schemacie Q2W nadal otrzymywali schemat Q2W (Q2W→Q2W) do 160 tygodnia.

Wielkość dawki była ograniczona do $\leq 2,0$ mg/kg mc. dla obu schematów. Dostosowywanie dawki kontynuowano do momentu osiągnięcia docelowego niskiego/normalnego stężenia fosforu lub do momentu gdy nie obserwowano dalszego wzrostu stężenia fosforanu w surowicy po ustaleniu dawki, pod warunkiem, że nie było żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Leczenie wspomagające: Badacz mógł przepisać dowolne leki lub zabiegi uznane za niezbędne do zapewnienia najlepszego leczenia wspomagającego za wyjątkiem:

- metabolitów i analogów witaminy D;
- doustnego fosforu;
- hormonów wzrostu;
- leków zobojętniających kwas żołądkowy: wodorotlenku glinu;
- tiazydów;
- bisfosfonianów;
- ogólnoustrojowych GKS;
- supresorów PTH;
- przeciwciał monoklonalnych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena krzywicy wg RGI-C i RSS;
- wysokość w pozycji stojącej;
- tempo wzrostu;
- homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, 1,25(OH)2D, 25(OH)D i wskaźnik TmP/GFR);
- metabolizm kości (stężenie ALP);
- mobilność wg 6MWT;
- ocena bólu i funkcjonowania wg POSNA-PODCI.
- ocena bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla chorych leczonych dawką podawaną co 4 tyg. (Q4W) lub wyniki przedstawione łącznie dla grupy Q2W+Q4W.

11.8.3. CL205

Badanie CL205 [Whyte 2019, EMA 2020a]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy II;

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;

Skala NICE: 6/8 (brak informacji o chorych włączanych kolejno, brak wyników w podziale na grupy chorych)

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Ultragenyx Pharmaceutical and Kyowa Kirin International;

Liczba ośrodków: 3 ośrodki w USA;

Okres obserwacji: 64 tyg. (okres przedłużenia badania do 160 tyg.);

Analiza statystyczna: Wyniki kliniczne przedstawiono w postaci średniej, średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS), lub zmiany średniej (LS) względem wartości początkowych wraz z SD, SE lub 95%CI. Zastosowany został uogólniony model równań estymacyjnych dla średniej LS, SE, 95% CI i dwustronnych wartości p, obliczonych przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 9.4). Średnie LS pochodzą z określonego modelu statystycznego, podczas gdy średnie arytmetyczne pochodzą z surowych danych w podanym punkcie czasowym.

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek od 1 do 5 r.ż.;
- mutacja lub wariant PHEX o niepewnym znaczeniu u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny z odpowiednim dziedziczeniem sprzężonym z chromosomem X;
- fosfor w surowicy <3,0 mg/dl (< 0,97 mmol/l);
- stężenie kreatyniny w surowicy w normalnym zakresie dostosowanym do wieku;
- RSS $\geq 1,5$ na podstawie oceny kolana wykonanej centralnie (wymagane u ≥ 5 chorych włączanych do badania);
- zgoda na dostęp do wcześniejszej dokumentacji medycznej w celu gromadzenia danych m.in. biochemicznych, radiograficznych oraz dotyczących historii choroby;
- wyrażenie pisemnej świadomej zgody przez prawnie upoważnionego przedstawiciela po wyjaśnieniu charakteru badania i przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniami;
- w opinii badacza, chęć i możliwość ukończenia wszystkich aspektów badania, przestrzegania harmonogramu wizyt i stosowania się do zaleceń;

Kryteria wykluczenia:

- jednoczesne stosowanie fosforu i witamy D;
- wapnica nerek o 4. stopniu nasilenia stwierdzona na podstawie USG w oparciu o następującą skalę:
 - 0 = normalna;
 - 1 = niewielkie zwiększenie echogeniczności brzegów piramid;
 - 2 = niewielkie, ale rozlane zwiększenie echogeniczności obejmujące całe piramidy;
 - 3 = duże, uogólnione zwiększenie echogeniczności obejmujące całe piramidy;
 - 4 = formacja kamieni: samotne skupienie ech na czubku piramidy;
- planowana lub zalecana operacja ortopedyczna, w tym osteotomia lub implantacja lub usunięcie staplerów, płytek typu *8-plate* lub innych elementów, w czasie trwania badania;
- hipokalcemia lub hiperkalcemia, definiowane jako stężenie wapnia w surowicy poza zakresem normalnym dostosowanym do wieku;
- jakikolwiek stan, który w opinii badacza naraża chorego na wysokie ryzyko złego przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub nieukończenia badania lub obecność takiego stanu w wywiadzie;
- obecność współistniejącej choroby lub stanu, który utrudniałby udział w badaniu lub wpływał na jego bezpieczeństwo;
- nawracające zakażenie lub predyspozycja do zakażeń lub znanego niedoboru odporności w wywiadzie;
- stosowanie jakiegokolwiek badanego produktu lub badanego urządzenia medycznego w czasie 30 dni przed badaniem kwalifikacyjnym lub wymóg stosowanie jakiegokolwiek badanego produktu przed zakończeniem wszystkich zaplanowanych w badaniu ocen.

Dane demograficzne

Badanie CL205 [Whyte 2019, EMA 2020a]		
Parametr	BUR 0,8 mg/ kg mc.	
Liczba chorych	13	
Mężczyźni, n (%)	9 (69,2)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	12 (92,3)
	Afroamerykanie	1 (7,7)
Z-score – waga, średnia (SD)	-0,97 (1,16)	
Z-score – wzrost, średnia (SD)	-1,4 (1,2)	
Chorzy leczeni wcześniej terapią konwencjonalną, n (%)	13 (100)	
Czas trwania terapii konwencjonalnej, średnia (SD) [miesiące]	16 (14)	
Wiek, w którym rozpoczęto terapię konwencjonalną, średnia (SD, zakres) [miesiące]	20 (18)	
Stężenie fosforu w surowicy, średnia (SD) [mmol/l]	0,81 (0,09)	
Stężenie 1,25(OH) ₂ D w surowicy, średnia (SD) [pmol/l]	108 (42)	
Stężenie 25(OH) ₂ D w surowicy, średnia (SD) [nmol/l]	83,32 (26,36)	
Ogólny wynik RSS, średnia (SD, zakres)	2,9 (1,4)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BUR 0,8 mg/kg mc. podawano w iniekcji podskórnej co 2 tygodnie przez 64 tygodnie przez pracownika ochrony zdrowia w miejscu badania lub podczas domowej wizyty lekarskiej. Iniekcje podawano w brzuch, ramiona lub uda; miejsce iniekcji było zmieniane dla każdej iniekcji. Chorzy mogli zostać włączeni do badania przedłużonego trwającego dodatkowe 96 tygodni.</p> <p>Dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W jeśli zostały spełnione następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 kolejne pomiary stężenia fosforu w surowicy poniżej normy (<1,03 mmol/l (3,2 mg/dl)); • fosfor w surowicy wzrósł o <0,5 mg/dl od wartości początkowej; • chory nie opuścił dawki leki, która może odpowiadać za obniżenie stężenia fosforu w surowicy. <p>Leczenie wspomagające: Badacz mógł przepisać dowolne leki lub zabiegi uznane za niezbędne do zapewnienia najlepszego leczenia wspomagającego za wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metabolitów i analogów witaminy D; • doustnego fosforu; • hormonów wzrostu; • leków zubożających kwas żołądkowy: wodorotlenku glinu; • tiazydów; • bisfosfonianów; • ogólnoustrojowych GKS; • supresorów PTH; • przeciwciał monoklonalnych. 		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena krzywicy wg RGI-C i RSS; • długość w pozycji leżącej lub wysokość w pozycji stojącej; • tempo wzrostu; • homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)₂D i wskaźnik TmP/GFR); • metabolizm kości (stężenie ALP); • ocena bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>		

11.8.4. Ewert 2023

Ewert 2023 (Ewert 2023)				
METODYKA				
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono 93 chorych z danych Rejestru Niemieckiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej oraz Niemieckiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, u których rozpoznano XLH i leczono BUR przez ≥ 12 miesięcy w okresie między lipcem 2017 r. a sierpniem 2022 r.</p> <p>Skala NICE: 7/8 (chorzy nie byli włączani kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o (brak badań jednoramiennych, obserwacyjnych w klasyfikacji AOTMiT);</p> <p>Sponsor: Kyowa Kirin, Germany;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy;</p> <p>Analiza statystyczna: Dane wyrażono jako średnią (SD) lub medianę (IQR) w zależności od obecności rozkładu normalnego lub n (%). Charakterystyki analizowano odpowiednio za pomocą testu chi-kwadrat, testu McNemara (sparowane) lub testu sumy rang Wilcoxon. Wartość $p < 0,05$ została uznana za istotną statystycznie;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 0-18 lat; rozpoznanie XLH na podstawie: wywiadu rodzinnego i/lub potwierdzenia genetycznego i/lub obecności klinicznych i/lub radiologicznych objawów krzywicy, upośledzenia tempa wzrostu i stężenia fosforanów w surowicy poniżej związanego z wiekiem zakresu referencyjnego wynikającego z selektywnego wyniszczenia fosforanów nerkowych przy braku niedoboru witaminy D lub wapnia; leczenie BUR przez ≥ 12 miesięcy między lipcem 2017 r. a sierpniem 2022 r. <p>Kryteria wykluczenia: Brak sprecyzowanych kryteriów wykluczenia.</p>				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana (BUR)	Chorzy <12 r.ż.	Chorzy ≥ 12 r.ż.	
Liczba chorych	93	65	28	
Kobiety, n (%)	59 (63,4)	43 (66,2)	16 (57,1)	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	9,6 (5,0; 12,3)	6,9 (3,4; 9,7)	13,7 (12,3; 15,2)	
Wzrost, mediana (IQR) [cm]	118,5 (99,0; 137,5)	106,8 (87,6; 121,0)	150,0 (145,3; 154,9)	
Z-score, tempo wzrostu, , mediana (IQR)	-2,5 (-3,0; -1,6)*	-2,6 (-3,0; -1,8)*	-1,7 (-3,6; -1,1)*	
Masa ciała, mediana (IQR) [kg]	24,0 (15,8; 41,0)	21,7 (13,3; 29,0)	50,0 (41,6; 59,6)	
Z-score – waga, mediana (IQR)	-0,7 (-1,3; 0,2)**	-0,7 (-1,6; 0,0)	-0,3 (-1,1; 0,4)	
Chorzy leczeni wcześniej TK, n (%)	82 (88,2)	54 (83,1)	28 (100,0)	
Czas trwania TK, mediana (IQR) [lata]	4,6 (1,0; 9,3)	4,0 (1,0; 7,2)	10,5 (6,8; 12,2)	
Wiek w chwili rozpoczęcia TK, mediana (IQR) [lata]	2,1 (0,7; 3,0)	1,8 (0,4; 3,0)	2,1 (1,0; 8,1)	
Stężenie fosforu w surowicy, mediana (IQR)	mmol/l	0,70 (0,54; 0,85)	0,71 (0,58; 0,90)	0,58 (0,50; 0,81)
	Z-score	-4,4 (-6,2; -2,9)*	-4,3 (-5,8; -2,9)*	-4,3 (-5,8; -2,9)*
	U/l	436 (384; 563)	439 (394; 561)	430 (317; 577)

Ewert 2023 (Ewert 2023)				
Stężenie ALP w surowicy, mediana (IQR)	Z-score	2,7 (2,0; 3,7)	2,8 (2,1; 3,8)*	2,7 (1,8; 3,3)*
Stężenie PTH w surowicy, średnia (SD)	ng/ml	52,9 (24,1)	52,0 (22,5)	55,4 (28,9)
	x-krotność GGN	0,76 (0,34)	0,74 (0,32)	0,79 (0,41)
Stężenie 25(OH)D w surowicy, mediana (IQR) [ng/ml]		22 (16; 28)	23 (16; 28)	20 (10; 28)
Stężenie 1,25(OH) ₂ D w surowicy, średnia (SD) [pmol/l]		131 (68)	141 (76)	110 (46)
TRP, mediana (IQR) [%]		0,84 (0,70; 0,93)	0,84 (0,76; 0,90)	0,83 (0,68; 0,96)
TmP/GFR	Średnia (SD) [mmol/l]	0,58 (0,27)	0,58 (0,29)	0,58 (0,23)
	Mediana (IQR) [Z-score]	-6,5 (-7,7 ; -4,5)*	-6,9 (-7,7 ; -5,1)*	-5,6 (-7,6 ; -3,2)*
INTERWENCJA ³³				
<p>Leczenie konwencjonalne przerwano u wszystkich chorych na co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia BUR, a dane zbierano w odstępach 3-miesięcznych.</p> <p>Interwencja badana: początkowa dawka s.c. BUR – 0,4 mg/kg m.c. Q2W (0,8 mg/kg m.c. po październiku 2019 r. zgodnie ze zaktualizowaną rekomendacją EMA). Stopniowo zwiększano dawkę BUR o 0,4 mg/kg masy ciała w celu podwyższenia stężenia fosforanów w surowicy na czczo do dolnej granicy normy dla wieku. Maksymalna zastosowana pojedyncza dawka wynosiła 2,0 mg/ kg m.c. (90 mg).</p> <p>W przypadku stężenia fosforanów w surowicy >GGN BUR był odstawiany.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • homeostaza fosforanów; • tempo wzrostu; • metabolizm kości (stężenie ALP); • ocena bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>				

³³ Wskazanie do stosowania, dawkowanie BUR i kontrola w niniejszym badaniu były całkowicie zależne od lekarzy prowadzących w danym ośrodku.

11.8.5. Walker 2023

Badanie Walker 2023 (Walker 2023)		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne, jednośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych z XLH, którzy rozpoczęli terapię BUR w okresie od grudnia 2014 do sierpnia 2022 w ośrodku, w którym przeprowadzane było badanie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d, podano jedynie informację, że spośród 60 chorych którzy rozpoczęli terapię BUR do badania nie włączono 5 chorych ze względu na początkowe lub obecne leczenie w innym ośrodku. Dla 1 chorego nie zebrano pomiarów świadczących o XLH;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o (brak badań jednoramiennych, obserwacyjnych w klasyfikacji AOTMiT);</p> <p>Sponsor: autorzy nie zadeklarowali specjalnego grantu na badania od żadnej agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek;</p> <p>Okres obserwacji: Czas leczenia (mediana): 3,3 (2,6; 3,7) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: Dane ciągłe przedstawiono jako mediana (IQR), a dane katagoryczne jako n(%);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia (grupa badana):</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek <18 r.ż.; potwierdzone rozpoznanie XLH; trwające leczenie BUR w ośrodku prowadzącym badanie ; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	BUR ³⁴	
Liczba chorych	55	
Kobiety, n (%)	34 (61,8)	
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (IQR) [lata]	9,0 (3,9; 11,0)	
Wiek podczas ostatniej oceny klinicznej, mediana (IQR) [lata]	11,7 (6,8; 15,5)	
Wiek >5 lat, n (%)	17 (30,9)	
Wzrost w chwili rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (IQR)	Z-score	-1,19 (-2,32; -0,61)
	cm	122,9 (88,3; 138,9)
Dawka BUR podczas ostatniej oceny klinicznej, mediana (IQR) [mg/kg]	1,17 (0,86; 1,41)	
Czas trwania leczenia BUR, mediana (IQR) [lata]	3,3 (2,6; 3,7)	
Potwierdzona mutacja genu <i>PHEX</i> , n (%)	52 (94,5)	
Przypadek XLH w rodzinie, n (%)	3 (5,5)	

³⁴ Dla 1 chorego nie zebrano pomiarów

Badanie Walker 2023 (Walker 2023)			
Chorzy przyjmujący suplementację fosforanów w wywiadzie, n (%)		51 (92,7)	
Chorzy leczeni witaminą D w wywiadzie, n (%)		54 (98,2)	
Dane demograficzne w podziale na podgrupy			
Parametr		Chorzy z nieprawidłowym stężeniem fosforanów w surowicy	Chorzy z prawidłowym stężeniem fosforanów w surowicy
Liczba chorych		27	27
Wiek, mediana (IQR) [lata]		7,0 (2,3;10,0)	9,6 (7,1;11,7)
Wzrost, mediana (IQR)	cm	110,2 (83,6;130,6)	128,7 (118,7;147,3)/ N=24
	Z-score	-1,21 (-2,70; -0,62)	-1,18 (-2,00; -0,65)/ N=24
Stężenie fosforanów w surowicy, mediana (IQR) [odsetek dolnej granicy normy dla wieku]		0,68 (0,60; 0,78)	0,69 (0,58; 0,88)
Stężenie wapnia w surowicy, mediana (IQR) [mmol/l]		2,37 (2,29; 2,41)	2,32 (2,27; 2,39)
Stężenie PTH w surowicy, mediana (IQR) [pmol/l]		3,9 (2,3;6,4)	5,1 (3,2;6,3)/ N=26
Stężenie ALP w surowicy, mediana (IQR) [odsetek dolnej granicy normy dla wieku]		1,20 (0,95;1,34)/ N=23	0,86 (0,69;1,37)/ N=26
Stężenie 25(OH)D w surowicy, mediana (IQR) [nmol/l]		89 (65;106)/ N=9	66 (55;82)/ N=13
TRP, mediana (IQR) [%]		82 (76;86)/ N=21	84 (78;90)/ N=20
TmP/GFR, mediana (IQR) [odsetek dolnej granicy normy dla wieku]		0,54 (0,43; 0,70)/ N=21	0,59 (0,49; 0,70)/ N=20
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: BUR w dawce dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia fosforu na poziomie dolnej granicy normy (0,8-2 mg/kg), podawany w sposób podskórny Q2W;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • homeostaza fosforanów; • tempo wzrostu i wysokość; • metabolizm kości (stężenie ALP); • ocena bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe ze stratyfikacją według wartości określonych parametrów np. prawidłowe stężenie fosforu, nieprawidłowe stężenie fosforu. 			

11.8.6. Brener 2022

Badanie Brener 2022 (Brener 2022)		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednośrodkowe, case-control w raporcie uwzględniono wyniki dla grupy chorych stosujących BUR, ze względu na kryteria włączenia badań do raportu nie uwzględniono wyników porównania z grupą kontrolną składającą się ze zdrowych dzieci i młodzieży</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych, którzy rozpoczęli terapię BUR w wysoko specjalistycznym centrum medycznym (grupa badana) oraz zdrowe dzieci i młodzież dopasowanych do grupy badanej pod kątem płci i wieku, znajdujących się w radiologicznej bazie danych po wykonaniu badania ortopantomograficznego jako rutynowego badania stomatologicznego (grupa kontrolna);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d, podano jedynie informację, że spośród 20 chorych którzy rozpoczęli terapię BUR do badania nie włączono łącznie 10 chorych: 6 chorych w wieku <3 lata przed rozpoczęciem podawania BUR, 3 chorych, u których proces wzrostu został zakończony oraz 1 chorego z współwystępującą dysplazją przegrodowo-wzrokową;</p> <p>Skala NOS: wersja dla badań kohortowych; Dobór próby: **** Porównywalność: * ; Punkt końcowy: * ;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIC;</p> <p>Sponsor: b/d, podano jedynie informację, że autorzy nie otrzymali finansowania na badania mogącego być interpretowane jako potencjalny konflikt interesów;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Izraelu;</p> <p>Okres obserwacji: 3 lata;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia (grupa badana):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci i nastolatki w okresie wzrostu z XLH potwierdzonym na podstawie kryteriów klinicznych, biochemicznych i radiograficznych; • potwierdzona mutacja genu <i>PHEX</i>; • przerwanie terapii doustnym fosforanem i kalcytriolem tydzień przed rozpoczęciem terapii BUR. <p>Kryteria włączenia (grupa kontrolna):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci i nastolatki, bez rozpoznanych chorób oraz niestosujące leków, mogących wpływać na mineralizację kości; • badanie ortopantomograficzne w wywiadzie, którego wyniki dostępne były w radiologicznej bazie danych zakładu pedodontologii Centrum Medycznego Galilee; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	BUR	Zdrowa kohorta
Liczba chorych	10	10
Mężczyźni, n (%)	4 (40,0)	b/d
Wiek, zakres [lata]	4,3-15	b/d
Wiek, średnia (SD) [lata]	8,8 (3,8)	b/d
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	1,9 (1,3)	b/d
XLH w wywiadzie rodzinnym, n (%)	6 (60,0)	b/d
Wzrost, z-score, średnia (SD)	-1,61 (0,79)	b/d

Badanie Brener 2022 (Brener 2022)		
Masa ciała, z-score, średnia (SD)	-0,29 (0,70)	b/d
BMI, z-score, średnia (SD)	0,84 (0,82)	b/d
Faza okresu dojrzewania płciowego, n (%)	Przedpokwitaniowy (stopień II wg skali Tannera)	6 (60,0)
	W połowie okresu pokwitania (stopień IV wg skali Tannera)	4 (40,0)
Stężenie fosforu w surowicy [mg/dl], średnia (SD)	3,03 (0,85)	b/d
Stężenie wapnia [mg/dl], średnia (SD)	9,57 (0,38)	b/d
Stężenie ALP [U/l], średnia (SD)	487,3 (140,0)	b/d
Stężenie PTH [pg/ml], średnia (SD)	38,92 (20,00)	b/d
Częstość występowania ropni zęba, n (%)	3 (30)	b/d
RSS, mediana (zakres)	3 (1; 3)	b/d
Δ wieku kości [lata] ³⁵	-0,27 (0,70)	b/d
Δ wieku zębów [lata] ³⁶	0,65 (0,74)	b/d
Stosunek wysokości miazgi do korony	0,32 (0,07)	0,22 (0,05)
Stosunek szerokości miazgi do korony	0,48 (0,11)	0,38 (0,11)
Czas trwania terapii leczeniem konwencjonalnym, średnia (SD) [lata]	7,0 (4,2)	b/d
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: BUR w dawce dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia fosforu na poziomie dolnej granicy normy (0,8-2 mg/kg), podawany w sposób podskórny Q2W.</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d – brak stosowania jakiegokolwiek leku.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

³⁵ Różnica między wiekiem kostnym a wiekiem chronologicznym

³⁶ Różnica między wiekiem zębowym a wiekiem chronologicznym

Badanie Brener 2022 (Brener 2022)

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- stężenie fosforu w surowicy;
- stężenie wapnia;
- stężenie ALP;
- stężenie PTH;
- wzrost;
- masa ciała;
- BMI;
- częstość występowania ropni zęba;
- RSS;
- różnica między wiekiem kostnym a wiekiem chronologicznym;
- różnica między wiekiem zębowym a wiekiem chronologicznym;
- stosunek wysokości miazgi do korony;
- stosunek szerokości miazgi do korony;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki przedstawione w badaniu dla grupy zdrowych dzieci i młodzieży;
- wyniki przedstawione w postaci obrazów radiograficznych, przedstawione dla każdego chorego osobno bez kumulacji danych.

11.8.7. Ertl 2022

Badanie Ertl 2022 (Ertl 2022)			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną*, jednośrodkowe; *w raporcie uwzględniono wyniki dla grupy chorych stosujących BUR, ze względu na kryteria włączenia badań do raportu nie uwzględniono wyników porównania z grupą kontrolną BUR + rhGH (brak spełnienia kryterium włączenia dla komparatora); Przydział chorych do grup: 36 chorych dzieci, które ukończyło co najmniej 1 rok terapii BUR w ramach badania NCT04419363 w specjalistycznym ośrodku, zostało włączonych do analizy w ramach badania Ertl 2022. W ramach badania Ertl 2022 wyodrębniono dwie kohorty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • grupę BUR – składającą się z 23 chorych, którzy byli leczeni burosumabem i nie byli leczeni rhGH; • grupę BUR + rhGH – składającą się z 13 chorych, którzy otrzymywali rhGH. <p>Skala NOS: wersja dla badań kohortowych ; Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IIIB; Sponsor: badanie nie otrzymało żadnego wsparcia finansowego; Liczba ośrodków: 1 ośrodek we Francji; Okres obserwacji: 12 mies.;</p> <p>Analiza statystyczna: Zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym opisano za pomocą średniej, SD i zakresu (minimum i maksimum), natomiast zmienne o rozkładzie asymetrycznym za pomocą mediany i zakresu. Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek <18 r.ż.(w momencie rozpoczęcia leczenia BUR chorzy byli w wieku pomiędzy 1,9 a 15,6 r.ż.); • rozpoznanie XLH udokumentowane za pomocą diagnostyki genetycznej; • trwająca terapia konwencjonalna; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa BUR		
	Chorzy przed okresem dojrzewania	Chorzy w okresie dojrzewania	Populacja całkowita
Liczba chorych	19	4	23
Kobiety, n (%)	14 (73,7)	3 (75,0)	17 (73,9)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia konwencjonalnego, mediana (min, max) [lata]	0,9 (0,1; 6,0)	1,7 (0,3; 9,0)	0,9 (0,1;9,0)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [lata]	7,6 (1,9; 9,7)	12,4 (11,4; 15,6)	7,8 (1,9; 15,6)
Dawka BUR w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (min; max) [mg/kg/dawka]	1,2 (0,8; 2,0)	1,3 (0,4; 2,0)	1,2 (0,4; 2,0)

Badanie Ertl 2022 (Ertl 2022)			
Czas trwania terapii konwencjonalnej, mediana (min, max) [lata]	6,1 (1,8; 15,1)		
Stężenie fosforu w surowicy w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [mmol/l]	0,7 (0,6; 1,0)	0,6 (0,7; 1,0)	0,7 (0,6; 1,0)
Stężenie 25(OH)D w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [ng/ml]	33,5 (15,0; 79,0)	35,5 (28,0; 44,0)	34,0 (15,0; 79,0)
Stężenie 1,25(OH)2D w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [pg/ml]	17,0 (7,0; 29,0)	39,0 (26,0; 55,0)	22,0 (7,0; 55,0)
TmP/GFR w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [mmol/l]	0,6 (0,5; 0,9)	0,5 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,9)
TRP, mediana (min, max) [%]	84,1 (61,0; 94,5)	80,0 (74,0; 85,5)	83,3 (61,0; 94,5)
Stężenie ALP, mediana (min, max) [U/l]	389,0 (271,0; 544,0)	364,5 (283,0; 1136,0)	389,0 (271,0; 1136,0)
Stężenie PTH w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [pg/ml]	33,0 (18,0; 96,0)	60,0 (34,0; 94,0)	34,0 (18,0; 96,0)
Stężenie wapnia w surowicy w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [mmol/l]	2,4 (2,3; 2,8)	2,4 (2,4; 2,5)	2,4 (2,3; 2,8)
Stężenie wapnia w moczu w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, mediana (min, max) [mmol/mmol]	0,4 (0,1; 0,9)	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,1; 0,9)
Wysokość w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, średnia (SD)	-0,9 (1,0)	-1,2 (0,7)	-1,0 (1,0)
BMI w momencie rozpoczęcia leczenia BUR, średnia (SD)	1,0 (0,9)	1,4 (0,9)	1,0 (0,9)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: chorzy, po wcześniejszej terapii konwencjonalnej, rozpoczęli terapię BUR i kontynuowali ją przez co najmniej rok. Dokładne dawkowanie BUR nie zostało podane przez autorów badania. Mediany dawek, w momencie rozpoczęcia leczenia BUR przedstawiono w tabeli powyżej.</p> <p>Interwencja kontrolna: chorzy, w czasie terapii konwencjonalnej, rozpoczęli terapię rhGH, następnie po ≥ 1 roku leczenia u tych chorych dołączane było leczenie BUR. Chorzy kontynuowali leczenie BUR + rhGH przez co najmniej rok i kontynuowali ją przez co najmniej rok.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • homeostaza fosforanów; • wysokość i BMI • metabolizm kości (stężenie ALP); • ocena bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>			

11.8.8. Gadion 2022

Badanie Gadion 2022 (Gadion 2022)			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, z grupą kontrolną</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych, którzy byli obserwowani w centrum zdrowia jamy ustnej przez ≥ 1 rok. Chorzy otrzymywali terapię BUR (grupa badana) lub terapię konwencjonalną tj. terapię analogami witaminy D i suplementami fosforanów (grupa kontrolna);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Skala NOS: wersja dla badań kohortowych;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: * ;</p> <p>Punkt końcowy: ** ;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek, Francja;</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok;</p> <p>Analiza statystyczna: Poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$. Opisową analizę statystyczną populacji i wyniki podsumowano jako średnią i odchylenie standardowe (SD) dla danych ciągłych oraz jako n (%) dla danych kategorycznych;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż.; rozpoznana XLH; skierowanie i leczenie w centrum zdrowia jamy ustnej od 2019 do 2022 roku; okres obserwacji stomatologicznej ≥ 1 rok w ośrodku podczas leczenia XLH <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> inna choroba ogólna w wywiadzie, która może mieć wpływ na zdrowie jamy ustnej; brak informacji na temat ogólnego leczenia XLH; okres obserwacji stomatologicznej w ośrodku < 1 rok podczas leczenia XLH. 			
Dane demograficzne			
Parametr	BUR	TK→BUR	TK
Liczba chorych	33	19	38
Kobiety, n (%)	19 (57,6)	12 (63,2)	22 (57,9)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia XLH, średnia (SD) [lata]	8,36 (3,81)	2,11 (2,07)	2,92 (2,98)
Czas trwania leczenia XLH , średnia (SD) [miesiące]	38,9 (29,0)	-	97,9 (46,9)
Stężenie ALP [U/l], średnia (SD)	339,8 (125,7)	451,0 (147,2)	385,8 (147,7)
Wiek w momencie rozpoczęcia obserwacji stomatologicznej, średnia (SD) [lata]	9,33 (3,72)	6,61 (3,67)	6,58 (3,33)
Czas trwania obserwacji stomatologicznej, średnia (SD) [miesiące]	27,2 (9,6)	-	53,9 (31,9)
Liczba ropni zębowych w czasie miesiąca obserwacji stomatologicznej, średnia (SD) [n/miesiąc]	0,01 (0,03)	0,08 (0,11)	0,04 (0,05)

Badanie <i>Gadion 2022</i> (<i>Gadion 2022</i>)			
Liczba zapaleń tkanki łącznej w okolicy szczękowo-twarzowego w czasie miesiąca obserwacji stomatologicznej, średnia (SD) [n/miesiąc]	0,002 (0,008)	0,005 (0,02)	0,007 (0,02)
Próchnica zębów w czasie obserwacji stomatologicznej, n (%)	6 (18,2)	2 (10,5)	7 (18,4)
INTERWENCJA			
<p>Chorzy początkowo otrzymywali konwencjonalną terapię analogami witaminy D i suplementami fosforanów, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi. Przed rozpoczęciem leczenia BUR terapię konwencjonalną przerwano na 1 tydzień.</p> <p>Interwencja badana: BUR w dawce (0,4-2 mg/kg m.c.) dostosowywanej w celu osiągnięcia stężenia fosforu >1,2 mmol/l (>3,7 mg/dl), podawany podskórnym Q2W³⁷.</p> <p>Interwencja kontrolna: terapia konwencjonalna analogami witaminy D i suplementami fosforanów;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parametry stomatologiczne np. liczba ropni zębowych; • metabolizm kości (stężenie ALP); <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>			

³⁷ Dawka BUR nigdy nie przekraczała 2,0 mg/kg m.c. ani 90 mg, nawet jeśli nie osiągnięto odpowiedniego stężenia fosforanów w surowicy

11.8.9. Paloian 2022

Paloian 2022 (Paloian 2022)	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; Przydział chorych do grup: do badania włączono 12 chorych leczonych w szpitalach i klinikach <i>University of Wisconsin</i>, u których zdiagnozowano XLH i leczono BUR między 1. kwietnia 2018 r. a 31. maja 2020 r. Skala NICE: 4/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wyłączenia, brak stwierdzenia w opisie, że chorzy byli włączani kolejno, dane nie były gromadzone prospektywnie); Opis utraty chorych z badania: żaden chory nie został utracony badania i nie powrócił do stosowania terapii konwencjonalnej; Klasyfikacja AOTMiT: n/o (brak badań jednoramiennych, obserwacyjnych w klasyfikacji AOTMiT) Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Wisconsin); Okres obserwacji: 1 kwietnia 2018 r. – 31 maja 2020 r.; Analiza statystyczna: analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu dwustronnego sparowanego testu t za pomocą programu Microsoft Excel. Wartość $p < 0,05$ została uznana za istotną statystycznie. Błąd standardowy średniej obliczono jako odchylenie próbki podzielone przez pierwiastek kwadratowy wielkości próbki. Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek <21 r.ż.; • XLH potwierdzone mutacją <i>PHEX</i> • Leczenie BUR między 1 kwietnia 2018 r. i 31 maja 2020 r.; <p>Kryteria wykluczenia: Brak precyzowanych kryteriów wykluczenia.</p>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (BUR)
Liczba chorych	12
Mężczyźni, n (%)	4 (33,3)
Wiek w chwili rozpoznania XLH, mediana (zakres) [lata]	1 (1; 3)
Wiek w chwili rozpoczęcia terapii BUR, mediana (zakres) [lata]	6 (2; 18 ³⁸)
Czas trwania terapii konwencjonalnej, średnia (zakres) [lata]	3,9 (1,4; 16,3)
Wzrost mierzony na stojąco, średnia (zakres) [Z-score]	-2,24 (-3,72; -0,58)
Kraniosynostoza w wywiadzie, n (%)	1 (8,3)
Ropień zębowy w wywiadzie, n (%)	2 (16,7)
Wcześniejszy zabieg korekcyjnej chirurgii ortopedycznej, n (%)	2 (16,7)
Wapnica nerek w wywiadzie, n (%)	2 (16,7)
Nadczynność przytarczyc w wywiadzie, n (%)	4 (33,3)
Przypadek XLH w rodzinie, n (%)	10 (83,3)

³⁸ 1 chory był w wieku 18 lat

Paloian 2022 (Paloian 2022)

INTERWENCJA³⁹

Obserwację prowadzono przez co najmniej 96 tyg.

Interwencja badana: początkowa dawka s.c. BUR – 0,8 mg/kg m.c. (w zaokrągleniu do blisko 10 mg) Q2W u chorych <18 r.ż. i 1,0 mg/kg/m.c. (w zaokrągleniu do blisko 10 mg) Q4W u chorych ≥18 r.ż. Maksymalna zastosowana pojedyncza dawka wynosiła 90 mg.

W przypadku stężenia fosforanu w surowicy >5 mg/dl, leczenie BUR było wstrzymywane i wykonywano badania kontrolne co 4 tygodnie, do obniżenia stężenia fosforanu w surowicy <5 mg/dl. Wtedy rozpoczęto ponowne leczenie BUR. Decyzję o zwiększeniu dawki BUR w odpowiedzi na utrzymujące się niskie stężenie fosforanów w surowicy podejmował zespół medyczny i chory/rodzina. Dawki zwiększano stopniowo zgodnie z instrukcjami producenta.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena ciężkości krzywicy w skali RSS;
- wysokość mierzona w pozycji stojącej;
- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- bezpieczeństwo.

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: brak.

³⁹ Przed rozpoczęciem terapii BUR wszyscy chorzy byli leczeni doustnym fosforanem w początkowej dawce 20–30 mg/kg m.c./dobę fosforu elementarnego podawanego cztery razy na dobę oraz kalcytriolem 20 ng/kg m.c./dobę raz lub dwa razy na dobę. Dawki były dostosowywane w czasie. Wszyscy chorzy odstawili fosforan i kalcytriol 7 dni przed rozpoczęciem leczenia BUR

11.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 72.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 73.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 74.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 75.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 76.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	 (max. ****)

2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 77.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	* (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 78.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 79.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 80.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 81.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

11.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 82.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	25
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	33
Tabela 3. Opis skali zastosowanych w badaniach dla burosumabu.....	38
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	40
Tabela 5. Punkty końcowe uwzględnione w analizie na podstawie badań <i>CL301</i> , <i>CL201</i> i <i>CL205</i>	50
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>CL301</i> i <i>CL201</i> wg zaleceń Cochrane	53
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	56
Tabela 8. Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS względem wartości początkowych na podstawie badania <i>CL301</i>	61
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C na podstawie badania <i>CL301</i>	64
Tabela 10. Zmiana długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej względem wartości początkowych na podstawie badania <i>CL301</i>	64
Tabela 11. Zmiana tempa wzrostu na podstawie badania <i>CL301</i>	66
Tabela 12. Zmiana stężenia fosforu, 1,25(OH) ₂ D, 25(OH)D i wartości wskaźnika TmP/GFR, względem wartości początkowych na podstawie badania <i>CL301</i>	68
Tabela 13. Zmiana stężenia fosforu, 1,25(OH) ₂ D, 25(OH)D i wartości wskaźnika TmP/GFR, względem wartości początkowych na podstawie badania <i>CL301</i>	68

Tabela 14. Procentowa zmiana stężenie fosfatazy alkalicznej względem wartości początkowych na podstawie badania CL301.....	71
Tabela 15. Zmiana procentowej, przewidywanej odległości wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania CL301.....	72
Tabela 16. Zmiana wyniku wg PROMIS na podstawie badania CL301	75
Tabela 17. Zmiana wyniku wg SF-10 na podstawie badania CL301	77
Tabela 18. Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS względem wartości początkowych na podstawie badań CL201 i CL205.....	80
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C na podstawie badań CL201 i CL205.....	81
Tabela 20. Wysokości względem wartości początkowych na podstawie badań CL201 i CL205.....	82
Tabela 21. Zmiana tempa wzrostu na podstawie badania CL201	82
Tabela 22. Zmiana tempa wzrostu na podstawie badań CL201 i CL205.....	83
Tabela 23. Zmiana stężenia fosforu i 1,25(OH) ₂ D na podstawie badania CL205.....	84
Tabela 24. Stężenia fosforu, TmP/GFR i 1,25(OH) ₂ D na podstawie badania CL201	85
Tabela 25. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania CL205.....	87
Tabela 26. Zmiana dystansu wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania CL201	89
Tabela 27. Zmiana wyniku wg POSNA-PODCI względem wartości początkowych na podstawie badania CL201.....	90
Tabela 33. Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźników TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023.....	94
Tabela 34. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023.....	96
Tabela 35. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego Ewert 2023.....	97

Tabela 28. Obniżone i prawidłowe stężenie fosforanów na podstawie badania obserwacyjnego <i>Walker 2023</i>	98
Tabela 29. Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźniki TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego <i>Walker 2023</i>	100
Tabela 30. Ocena wzrostu na podstawie badania obserwacyjnego <i>Walker 2023</i>	101
Tabela 31. Wykresy pudełkowe dla wskaźnika z-score wzrostu na podstawie badania <i>Walker 2023</i>	102
Tabela 32. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego <i>Walker 2023</i>	103
Tabela 46. Ocena skuteczności burosumabu na podstawie badania obserwacyjnego <i>Brener 2022</i>	105
Tabela 38. Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźników TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego <i>Ertl 2022</i>	108
Tabela 39. Zmiana wysokości i BMI na podstawie badania obserwacyjnego <i>Ertl 2022</i>	109
Tabela 41. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania obserwacyjnego <i>Ertl 2022</i>	111
Tabela 36. Ocena skuteczności burosumabu na podstawie badania obserwacyjnego <i>Gadion 2022</i> – populacja całkowita	112
Tabela 37. Ocena skuteczności burosumabu na podstawie badania obserwacyjnego <i>Gadion 2022</i> – subpopulacja z badania leczona zarówno BUR i TK.....	113
Tabela 42. Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RSS kończyn dolnych względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Paloian 2022</i>	115
Tabela 43. Wysokość mierzona w pozycji stojącej względem wartości początkowej	115
Tabela 44. Zmiana stężenia fosforu, ALP, PTH oraz FE fosforanów i Tmp/GFR	116
Tabela 45. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania <i>Paloian 2022</i>	119
Tabela 47. Opis przypadków stosowania produktu leczniczego Crysvita® w praktyce klinicznej	121

Tabela 48. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania CL301	129
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	131
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	133
Tabela 51. Ocena nefrokalcynozy na podstawie badania CL301	138
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania CL201	140
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania CL201	140
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania CL205	143
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających monitorowania na podstawie badania CL205	144
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania CL205	144
Tabela 57. Zmiana stosunku wapnia do kreatyniny oraz zmiana PTH na podstawie badania obserwacyjnego <i>Ewert 2023</i>	148
Tabela 58. Zdarzenia niepożądane na podstawie badania obserwacyjnego <i>Ewert 2023</i> ...	149
Tabela 59. Zmiana stężenia wapnia na podstawie badania obserwacyjnego <i>Walker 2023</i>	150
Tabela 60. Zmiana stężenia fosforu, witamy D oraz wskaźników TmP/GR i TRP na podstawie badania obserwacyjnego <i>Ertl 2022</i>	152
Tabela 61. Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży z XLH w wieku od 1 roku do 17 lat, obserwowane w badaniach klinicznych (N=120) i po wprowadzeniu burosumabu do obrotu	159
Tabela 62. Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u dorosłych (N=203) z XLH (N=176) i TIO (N=27)	160

Tabela 63. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych burosumabem	164
Tabela 64. kluczowe wyniki z głównych badań dla populacji pediatrycznej (<i>CL301</i> , <i>CL201</i> , <i>CL205</i>)	170
Tabela 65. Zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C i RSS względem wartości początkowych na podstawie badania <i>CL201</i> – wyniki w podgrupie chorych z RSS $\geq 1,5$ na początku badania	177
Tabela 66. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C na podstawie badania <i>CL201</i>	177
Tabela 67. Zmiana dystansu wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania <i>CL201</i>	177
Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg stopnia ich nasilenia na podstawie badania <i>CL205</i>	179
Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	185
Tabela 70. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	185
Tabela 71. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	186
Tabela 72. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	188
Tabela 73. Kryteria Cook	212
Tabela 74. Skala AMSTAR 2	212
Tabela 75. Ocena jakości danych wg skali Jadad	214
Tabela 76. Ocena jakości danych wg skali NICE	214
Tabela 77. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	214

Tabela 78. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	215
Tabela 79. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.....	217
Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	218
Tabela 81. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	219
Tabela 82. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	219
Tabela 83. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	220

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	29
Rysunek 2. Średnia zmiana (obliczona metodą LS) nasilenia krzywicy wg (A) skali RGI-C oraz (B) skali RSS względem wartości początkowych na podstawie badania CL301.....	63
Rysunek 3. Zmiana długości w pozycji leżącej i wysokości w pozycji stojącej względem wartości początkowych na podstawie badania CL301	65
Rysunek 4. Stężenie fosforu, 1,25(OH) ₂ D i wartości wskaźnika TmP/GFR na podstawie badania CL301	70
Rysunek 5. Średnie stężenie fosfatazy alkalicznej w czasie na podstawie badania CL301..	72
Rysunek 6. Zmiana procentowej, przewidywanej odległości wg 6MWT względem wartości początkowych na podstawie badania CL301.....	73
Rysunek 7. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wg PROMIS w domenie oceniającej ból, funkcjonowanie fizyczne: mobilność, zmęczenie ...	76
Rysunek 8. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wg PHS-10 i PPS-10	78
Rysunek 9. Zmiana stężenia fosforu, kreatyniny/fosforu i 1,25(OH) ₂ D na podstawie badania CL205.....	86
Rysunek 10. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania CL205.....	88
Rysunek 11. Zmiana stężenia ALP na podstawie badania CL201	88
Rysunek 12. Średni wyniku wg POSNA-PODCI na podstawie badania CL201.....	91
Rysunek 14. Wykresy pudełkowe dla parametrów biochemicznych na podstawie badania Ewert 2023.....	95
Rysunek 13. Wykresy pudełkowe dla stężenia fosforu w surowicy na podstawie badania Walker 2023.....	99

Rysunek 16. Średnie stężenie fosforu w surowicy w czasie trwania badania <i>Paloian 2022</i>	117
Rysunek 17. Średnie FE fosforanów w czasie trwania badania <i>Paloian 2022</i>	117
Rysunek 18. Średnia Tmp/GFR w moczu w czasie trwania badania <i>Paloian 2022</i>	118
Rysunek 19. Średnie stężenie ALP w surowicy w czasie trwania badania <i>Paloian 2022</i>	119
Rysunek 20. Stężenie wapnia i wydalania wapnia na podstawie badania <i>CL301</i>	136
Rysunek 21. Stężenie iPTH w surowicy na podstawie badania <i>CL301</i>	137
Rysunek 22. Stężenie wapnia i wydalania wapnia na podstawie badania <i>CL205</i>	146

14. Bibliografia

14.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>ab. konf. Boot 2019</i>	Boot A., Carpenter T.O., Högler W. i in., <i>Benefits of long-term burosumab persist in 11 girls with x-linked hypophosphatemia (XLH) who transitioned into adolescence during the phase 2 CL 201 trial</i> , Hormone Research in Paediatrics 2019 91 Supplement 1 (24-)
<i>Baradhi 2022</i>	Baradhi K. <i>Dramatic Transformation After Burosumab in a Young Boy With X-linked Hypophosphatemia: A Life-Changing Saga</i> . Cureus. 2022 Feb 17;14(2):e22340.
<i>Brener 2022</i>	Brener R, Zeitlin L, Lebenthal Y, Brener A. <i>Dental health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) after three years of burosumab therapy</i> . Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 15;13:947814.
<i>Carpenter 2018</i>	Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. <i>Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia</i> . N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1987-1998.
<i>Ertl 2022</i>	Ertl D. A., Le Lorier J., Gleiss A. i in., <i>Growth pattern in children with X-linked hypophosphatemia treated with burosumab and growth hormone</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases 2022, 17(1), 1-12.
<i>Ewert 2023</i>	Ewert A., Rehberg M., Schlingmann K. P. i in., <i>Effects of burosumab treatment on mineral metabolism in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia</i> , The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2023, dgad223.
<i>Gadion 2022</i>	Gadion M., Hervé A., Herrou J. i in., <i>Burosumab and Dental Abscesses in Children With X-Linked Hypophosphatemia</i> , JBMR plus 2022, 6(11), e10672.
<i>Imel 2019</i>	Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Mao M, Chen CY, Skrinar A, San Martin J, Portale AA. <i>Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial</i> . Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427.
<i>Jurca 2022</i>	Jurca CM, Iuhás O, Kozma K, Petchesi CD, Zaha DC, Bembea M, Jurca S, Paul C, Jurca AD. <i>Effects of Burosumab Treatment on Two Siblings with X-Linked Hypophosphatemia. Case Report and Literature Review</i> . Genes (Basel). 2022 Aug 4;13(8):1392.
<i>Linglart 2022</i>	Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Högler W, Boot AM, Padidela R, Van't Hoff W, Gottesman GS, Chen A, Skrinar A, Scott Roberts M, Carpenter TO. <i>Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 17;107(3):813-824.
<i>Martín Ramos 2020</i>	Martín Ramos S, Gil-Calvo M, Roldán V, Castellano Martínez A, Santos F. <i>Positive Response to One-Year Treatment With Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia</i> . Front Pediatr. 2020 Feb 18;8:48.

<i>Mindler 2022</i>	Mindler GT, Stauffer A, Kranzl A, Penzkofer S, Ganger R, Radler C, Haeusler G, Raimann A. <i>Persistent Lower Limb Deformities Despite Amelioration of Rickets in X-Linked Hypophosphatemia (XLH) - A Prospective Observational Study.</i> <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2022 Mar 24;13:866170.
<i>Padidela 2021</i>	Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. <i>Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia.</i> <i>Calcif Tissue Int.</i> 2021 May;108(5):622-633.
<i>Paloian 2022</i>	Paloian NJ, Nemeth B, Sharafinski M, Modaff P, Steiner RD. <i>Real-world effectiveness of burosumab in children with X-linked hypophosphatemic rickets.</i> <i>Pediatr Nephrol.</i> 2022 Feb 24.
<i>Walker 2023</i>	Walker E. Y. X., Lindsay T. A. J., Allgrove J. i in., Burosumab in management of X-linked hypophosphataemia: a retrospective cohort study of growth and serum phosphate levels, <i>Archives of Disease in Childhood</i> 2023, 108(5), 379-384.
<i>Whyte 2019</i>	Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, Imel EA. <i>Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial.</i> <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Mar;7(3):189-199.
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>CADTH 2020</i>	<i>Clinical Review Report: Burosumab (Crysvita): (Kyowa Kirin Limited): Indication: For the treatment of X-linked hypophosphatemia in adult and pediatric patients one year of age and older [Internet].</i> Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADR 2023</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, Crysvita®, 2022, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 05.06.2023 r.)
<i>ChPL Crysvita</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 14.11.2022 r.)
<i>EMA 2019</i>	European Medicines Agency, <i>Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended, Crysvita®, EMA/566422/2019</i> , 2019, 1-27
<i>EMA 2020a</i>	European Medicines Agency, <i>Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended, Crysvita®, EMA/566591/2020</i> , 2020, 1-33
<i>EMA 2020b</i>	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Crysvita®, EMA/423776/2020</i> , 2020, 1-151
<i>FDA 2020</i>	Food and Drug Administration, Crysvita® (burosumab), aktualizacja 06/2020, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf (data dostępu: 14.11.2022 r.)
<i>WHO UMC 2023</i>	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Crysvita®, 2022, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 05.06.2023 r.)

14.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Athonvarangkul 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Athonvarangkul D, Insogna KL. <i>New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess</i> . Calcif Tissue Int. 2021 Jan;108(1):143-157.
<i>Balani 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Balani S, Perwad F. <i>Burosumab in X-linked hypophosphatemia and perspective for chronic kidney disease</i> . Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020 Sep;29(5):531-536.
<i>Charoenngam 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Charoenngam N, Cevik MB, Holick MF. <i>Diagnosis and management of pediatric metabolic bone diseases associated with skeletal fragility</i> . Curr Opin Pediatr. 2020 Aug;32(4):560-573.
<i>Dahir 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. <i>X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management</i> . J Endocr Soc. 2020 Oct 14;4(12):bvaa151.
<i>Florenzano 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, Fukumoto S, Collins MT, Minisola S, Pepe J. <i>Approach to patients with hypophosphataemia</i> . Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Feb;8(2):163-174.
<i>Imel 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Imel EA, Biggin A, Schindeler A, Munns CF. <i>FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments</i> . JBMR Plus. 2019 May 13;3(8):e10190.
<i>Imel 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Imel EA. <i>Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia</i> . Curr Osteoporos Rep. 2021 Jun;19(3):271-277.
<i>Imel 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badania CL301. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy nie włączano analiz post-hoc.	Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Portale AA, Munns CF, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Chen A, Roberts MS, Ward LM. <i>Burosumab Versus Phosphate/Active Vitamin D in Pediatric X-Linked Hypophosphatemia: A Sub-group Analysis by Dose Level</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2023 Apr 21:dgd230
<i>Kinoshita 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kinoshita Y, Fukumoto S. <i>X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment</i> . Endocr Rev. 2018 Jun 1;39(3):274-291.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Lambert 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. <i>X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects</i> . Joint Bone Spine. 2019 Nov;86(6):731-738.
Sabir 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sabir AH, Cole T. <i>The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders</i> . Orphanet J Rare Dis. 2019 Dec 30;14(1):300.
Saraff 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Saraff V, Nadar R, Högler W. <i>New Developments in the Treatment of X-Linked Hypophosphataemia: Implications for Clinical Management</i> . Paediatr Drugs. 2020 Apr;22(2):113-121.
Schindeler 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Schindeler A, Biggin A, Munns CF. <i>Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children</i> . Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 28
Takashi 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Takashi Y, Kawanami D, Fukumoto S. <i>FGF23 and Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia</i> . Curr Osteoporos Rep. 2021 Dec;19(6):669-675.
Thrailkill 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Thrailkill KM, Kalaitzoglou E, Fowlkes JL. <i>Emerging therapies for the treatment of rare pediatric bone disorders</i> . Front Pediatr. 2022 Oct 11;10:1012816.
Ukarapong 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ukarapong S., Seeherunvong T., Berkovitz G. <i>Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism</i> , 2020 18:1-3 (31-42)
Vincze 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Vincze J, Skinner BW, Tucker KA, Conaway KA, Lowery JW, Hum JM. <i>The Metabolic Bone Disease X-linked Hypophosphatemia: Case Presentation, Pathophysiology and Pharmacology</i> . Life (Basel). 2021 Jun 15;11(6):563.
Badania pierwotne			
ab. konf. AlJuraibah 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego, w którym przeanalizowano dane zebrane dla 6 chorych z XLH (mediana wieku 8,8 lat) z 3 ośrodków [Szpital Gwardii Narodowej (Riyadh), King Faisal Szpital Specjalistyczny (Rijad) i Szpital Gwardii Narodowej (Jeddah)] od 2018-2020. Badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście. Materiały konferencyjne włączano do analizy, o ile zawierały wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla badań	AlJuraibah F., Aldubayee M., Alsagheer A., Al Shaikh A. <i>Two-year experience of burosumab therapy in pediatric XLH patients in Saudi Arabia</i> , Hormone Research in Paediatrics 2021 94:SUPPL 1 (223-)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włączonych, opublikowanych w pełnym tekście.	
ab. konf. Brandi 2020	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Brandi M.L., Portale A.A., Carpenter T.O., Briot K., Imel E.A., Kamenický P., Weber T.J., Pitukcheewanont P., Cheong H.I., Jan de Beur S., Imanishi Y., Ito N., Lachmann R., Tanaka H., Perwad F., Zhang L., Skrinar A., Rees L., Insogna K.L., <i>Long-term safety in adults with X-Linked Hypophosphatemia (XLH) treated with burosumab, a fully human monoclonal antibody against FGF23: final results of a phase 3 trial</i> , Osteoporosis International 2020 31:SUPPL 1 (S462-S463)
ab. konf. Ewert 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego (rejestr <i>German Society for Pediatric Nephrology - GPN</i>) z udziałem dzieci i młodzieży z XLH. Badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście. Materiały konferencyjne włączano do analizy, o ile zawierały wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla badań włączonych, opublikowanych w pełnym tekście.	Ewert A., Rehberg M., Schlingmann K.P., Kemper M., Derichs U., Patzer L., John-Kroegel U., Metzging O., Staude H., Weitz M., Wühl E., Schaefer F., Freiberg C., Hiort O., Schnabel D., Haffner D., <i>Effects of burosumab treatment on mineral homeostasis in children and adolescents with X-Linked hypophosphatemia: lessons from the German XLH Registry</i> , Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2022 51:4 (132-133)
ab. konf. Imel 2020a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania CL301. Abstrakt konferencyjny stanowi analizę post-hoc. Do raportu nie włączano analiz post-hoc.	Imel E.A., Glorieux F.H., Whyte M.P., Portale A.A., Munns C.F., Nilsson O., Simmons J.H., Padidela R., Namba N., Cheong H.I., Pitukcheewanont P., Sochett E., Högl W., Muroya K., Tanaka H., Gottesman G.S., Biggin A., Perwad F., Chen A., Roberts M.S., Ward L., <i>In Pediatric X-linked Hypophosphatemia (XLH), Burosumab Improved Clinical Outcomes Versus Higher and Lower Doses of Oral Phosphate and/or Active Vitamin D</i> , Journal of Bone and Mineral Research 2020 35:SUPPL 1 (150-)
ab. konf. Imel 2020a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania CL205. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dla dłuższych okresów obserwacji niż publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy. Materiały konferencyjne włączano do analizy, o ile zawierały wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla badań włączonych, opublikowanych w pełnym tekście.	Imel E., Carpenter T., Gottesman G., Chen A., Skrinar A., Roberts M.S., Whyte M.P. <i>Three-Year Safety and Efficacy Results of Burosumab for Children Aged 1 to 4 years with X-linked Hypophosphatemia (XLH)</i> , Journal of Bone and Mineral Research 2020 35:SUPPL 1 (16-)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Kamenický 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Kamenický P., Portale A.A., Carpenter T., Briot K., Imel E.A., Weber T., Pitukcheewanont P., Cheong H.I., de Beur S.J., Imanishi Y., Ito N., Lachmann R., Tanaka H., Perwad F., Zhang L., Skrinar A., Rees L., Insogna K.L., <i>Long-term safety in adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) treated with Burosumab, a fully human monoclonal antibody against FGF23: Final results of a phase 3 trial</i> , Bone Reports 2020 13 Supplement Article Number 100654
<i>ab. konf. Kamenický 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Kamenický P., Briot K., Brandi M.L., Cohen-Solal M., Crowley R., Keen R., Kolta S., Lachmann R., Ralston S., Walsh J., Rylands A., Williams A., Sun W., Nixon A., Nixon M., Javaid M., OC9 <i>MAINTENANCE OF EFFECT OF BUROSUMAB TREATMENT AND THE IMPACT OF TREATMENT INTERRUPTION ACROSS A 96-WEEK PHASE 3 STUDY AND 48 WEEKS OF A PHASE 3B STUDY IN ADULTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH)</i> , Osteoporosis International 2022 32:SUPPL 1 (S44-S45)
<i>ab. konf. Padidela 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania CL301. W abstrakcie nie przedstawiono wyników liczbowych.	Padidela R., Whyte M.P., Glorieux F.H., Munns C.F., Ward L.M., Nilsson O., Portale A.A., Simmons J.H., Namba N., Cheong H.I., Pitukcheewanont P., Patient-reported outcomes from a randomized open-label phase 3 trial comparing burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: results from the 24-week treatment extension period, Hormone Research in Paediatrics 2022 95 (29-30) Supplement 2, Sochett E.
<i>Bloudeau 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Głównym celem badania było porównanie chorych z XLH (leczonych BUR lub TK) z kohortą zdrowych osób w zakresie gospodarki węglowodanowo-lipidowej w celu zrozumienia patofizjologii otyłości u chorych z XLH.	Bloudeau L, Linglart A, Flammier S, Portefaix A, Bertholet-Thomas A, Eddiry S, Barosi A, Salles JP, Porquet-Bordes V, Rothenbuhler A, Roger C, Bacchetta J. X-linked hypophosphatemia, obesity and arterial hypertension: data from the XLH21 study. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2023 Mar;38(3):697-704.
<i>Brandi 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis projektu badania PASS dot. monitorowania bezpieczeństwa BUR.	Brandi M.L., Ariceta G., Beck-Nielsen S.S., Post-authorisation safety study of burosumab use in paediatric, adolescent and adult patients with X-linked hypophosphataemia: rationale and description, <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> 2022 13
<i>Brandi 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Brandi ML, Jan de Beur S, Briot K, Carpenter T, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing SW, Insogna K, Ito N, Javaid K,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Portale A, Ralston SH, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Sun W, Williams A, Nixon A, Takeuchi Y. <i>Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study</i> . <i>Calcif Tissue Int</i> . 2022 Oct;111(4):409-418.
<i>Brener 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono zbiorcze wyniki dla 7 dzieci z XLH leczonych BUR. Do analizy nie włączano badań z udziałem <10 chorych, za wyjątkiem jeśli zawierały opis przypadku dziecka w wieku 13-17 lat. W publikacji nie przedstawiono takich wyników.	Brener A, Lebenthal Y, Cleper R, Kapusta L, Zeitlin L. <i>Body composition and cardiometabolic health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) under burosumab therapy</i> . <i>Ther Adv Endocrinol Metab</i> . 2021 Mar 16;12:20420188211001150.
<i>Briot 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO. <i>Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension</i> . <i>RMD Open</i> . 2021 Sep;7(3):e001714.
<i>Carpenter 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, Kawakami T, Ito T, Zhang X, Humphrey J, Insogna KL, Peacock M. <i>Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia</i> . <i>J Clin Invest</i> . 2014 Apr;124(4):1587-97.
<i>Castellano-Martinez 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis 2 przypadków chorych z XLH w wieku < 13 r.ż. Do analizy nie włączano badań z udziałem <10 chorych, za wyjątkiem jeśli zawierały opis przypadku dziecka w wieku 13-17 lat. W publikacji nie przedstawiono takich wyników.	Castellano-Martinez A, Acuña-Soto S, Roldan-Cano V, Rodriguez-Gonzalez M. <i>Left Ventricular Hypertrophy in Patients with X-Linked Hypophosphataemia</i> . <i>J Clin Res Pediatr Endocrinol</i> . 2022 Aug 25;14(3):344-349.
<i>Cheong 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Cheong HI, Yoo HW, Adachi M, Tanaka H, Fujiwara I, Hasegawa Y, Harada D, Sugimoto M, Okada Y, Kato M, Shimazaki R, Ozono K, Seino Y. <i>First-in-Asian Phase I Study of the Anti-Fibroblast Growth Factor 23 Monoclonal Antibody, Burosumab: Safety and Pharmacodynamics in Adults With X-linked Hypophosphatemia</i> . <i>JBMR Plus</i> . 2018 Sep 14;3(2):e10074.
<i>Chesher 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, Sechi A, Simister C, Waters A, Wedatilake Y, Lachmann RH, Murphy E. <i>Outcome of adult patients with X-</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations.</i> J Inherit Metab Dis. 2018 Sep;41(5):865-876.
<i>Fratzl-Zelman 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Fratzl-Zelman N, Hartmann MA, Gamsjaeger S, Rokidi S, Paschalis EP, Blouin S, Zwerina J. <i>Bone Matrix Mineralization and Response to Burosumab in Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia: Results From the Phase 3, Single-Arm International Trial.</i> J Bone Miner Res. 2022 Sep;37(9):1665-1678.
<i>Harada 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono zbiorcze wyniki dla 8 dzieci z XLH leczonych BUR. Do analizy nie włączano badań z udziałem <10 chorych, za wyjątkiem jeśli zawierały opis przypadku dziecka w wieku 13-17 lat. W publikacji nie przedstawiono takich wyników.	Harada D, Ueyama K, Oriyama K, Ishiura Y, Kashiwagi H, Yamada H, Seino Y. <i>Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets.</i> J Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Apr 12;34(6):791-798.
<i>Imel 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, Vergeire M, Humphrey JS, Glorieux FH, Portale AA, Insogna K, Peacock M, Carpenter TO. <i>Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jul;100(7):2565-73.
<i>Insogna 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Insogna KL, Briot K, Imel EA., <i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis.</i> J Bone Miner Res. 2018 Aug;33(8):1383-1393.
<i>Insogna 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Insogna KL, Rauch F, Kamenický, <i>Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial.</i> J Bone Miner Res. 2019 Dec;34(12):2183-2191.
<i>Mao 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Zbiorcza analiza danych dot. wzrostu u 103 dzieci w wieku 1-14 lat. Brak wyników dla leczenia burosumabem.	Mao M, Carpenter TO, Whyte MP, Skrinar A, Chen CY, San Martin J, Rogol AD. <i>Growth Curves for Children with X-linked Hypophosphatemia.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 1;105(10):3243–9
<i>Namba 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie KRN23-003 w populacji pediatrycznej z XLH. W badaniu uczestniczyło 15 chorych z populacji japońskiej.	Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. <i>Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial.</i> J Endocr Soc. 2022 Feb 11;6(5):bvac021.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Portale 2019	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML., <i>Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period.</i> Calcif Tissue Int. 2019 Sep;105(3):271-284
Ruppe 2016	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Ruppe MD, Zhang X, Imel EA, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, Vergeire M, Humphrey JS, Glorieux FH, Portale AA, <i>Insogna K, Peacock M, Carpenter TO. Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X-linked hypophosphatemia.</i> Bone Rep. 2016 May 13;5:158-162.
Sawamura 2022	Niewłaściwa populacja	Badanie z opisem 5 przypadków chorych z klinicznie rozpoznaną krzywicą hipofosfatemiczną (HPR). W badaniu nie określono czy chorzy mieli stwierdzoną XLH. Do raportu włączano opisy przypadków jeśli zawierały dane dla chorych w wieku 13-17 lat. W badaniu uczestniczyli chorzy w wieku 1,6-11,2 lat	Sawamura K, Hamajima T, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Kitoh H. Changes of the lower limb deformity in children with FGF23-related hypophosphatemic rickets treated with Burosumab: a single-center prospective study. J Pediatr Orthop B. 2022 Dec 26
Ward 2022	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badania CL301. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy nie włączano analiz post-hoc.	Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högl W, Simmons JH, Gottesman GS, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Nilsson O, Mao M, Chen A, Skrinar A, Roberts MS, Imel EA. <i>Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253.
Weber 2022	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji dorosłych.	Weber TJ, Imel EA, Carpenter TO, Peacock M, Portale AA, Hetzer J, Merritt JL, Insogna K. <i>Long-Term Burosumab Administration is Safe and Effective in Adults With X-Linked Hypophosphatemia (XLH).</i> J Clin Endocrinol Metab. 2022 Sep 8:dgac518.

14.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
<i>Briot 2021</i>	Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Ing S, Insogna K, Ito N, Jan de Beur S, Javaid MK, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Nixon A, Nixon M, Sun W, Williams A, Imel EA. <i>Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension</i> . RMD Open. 2021 Sep;7(3):e001714.
<i>CADTH 2020</i>	<i>Clinical Review Report: Burosumab (Crysvita): (Kyowa Kirin Limited): Indication: For the treatment of X-linked hypophosphatemia in adult and pediatric patients one year of age and older</i> [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020
<i>ChPL Crysvita</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 14.11.2022 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>EMA 2020b</i>	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Crysvita®, EMA/423776/2020</i> , 2020, 1-151
<i>G-BA 2022</i>	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Burosumab (exceeding € 50 million turnover limit: X-linked hypophosphataemia, ≥ 1 to ≤ 17 years), https://www.g-ba.de/beschluesse/5535/ (data dostępu: 21.11.2022 r.)
<i>GVD 2021</i>	Crysvita® (burosumab) for the treatment of X-linked hypophosphataemia (XLH), Global Value Dossier 2021
<i>Haffner 2019</i>	Haffner D, Emma F, Eastwood DM i in., <i>Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia</i> . <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2019 Jul;15(7):435-455.
<i>Higgins 2019</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: data)
<i>Imel 2019</i>	Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Mao M, Chen CY, Skrinar A, San Martin J, Portale AA. <i>Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial</i> . <i>Lancet</i> . 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427.
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Lim 2021</i>	Lim R, Shailam R, Hulett R i in., <i>Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH)</i> . <i>Bone</i> . 2021 Jul;148:115964
<i>Moher 2009</i>	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7),

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 02.11.2022 r.)
<i>Padidela 2021</i>	Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. <i>Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia</i> . <i>Calcif Tissue Int</i> . 2021 May;108(5):622-633.
<i>PRISMA</i>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;; 151: 264–269
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 02.11.2022 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 07.11.2022 r.)
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 07.11.2022 r.)
<i>WHO 2019</i>	World Health Organization, WHO Anthro Survey Analyser, Quick guide, Latest update: 18/07/2019, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/child-growth-standards/software/anthro-survey-analyser-quickguide.pdf (data dostępu: 05.06.2023 r.)
<i>Zachurzok-Buczyńska 2003</i>	Zachurzok-Buczyńska A., Tomalski R., Małeczka-Tendera E., Wzrost i masa ciała w pierwszych trzech latach życia dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, <i>Endokrynologia Pediatria</i> 2003, Vol. 2/2003 Nr 1(2)