



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Crysvida (burosumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną
z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.18.2023

Data ukończenia: 20 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Kyowa Kirin Holdings B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Kyowa Kirin Holdings B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Kyowa Kirin Holdings B.V.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADHR	Autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ang. <i>autosomal-dominant hypophosphatemic rickets</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. adverse events of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALP	Fosfataza alkaliczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
b/d	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
BUR	Burosumab
BPABG	<i>the British Paediatric and Adolescent Bone Group</i>
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	Górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IgG1	rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne
IQR	Rozstęp kwartylny
IS	Istotność statystyczna
kat.	Kategoria
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301 z późn. zm.)
LSM	Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. Least squares mean)

LSMD	Różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. Least squares mean difference)
MCID	Minimalna istotna różnica kliniczna
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NO	Niemożliwe do obliczenia
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PL	Program lekowy
PO	Poziom odpłatności
PTH	Parathormon
Q2W	Podanie co 2 tyg.
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
r.ż.	Rok życia
RACGP	<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
rhGH	rekombinowany ludzki hormon wzrost (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RSS	Skala ciężkości krzywicy (ang. Rickets Severity Score)
RTG	badanie rentgenowskie
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Terapia konwencjonalna
U(Ca/Crea)	Stężenie wapnia do kreatyniny w moczu
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
XLH	Krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH, ang. <i>X-linked hypophosphatemia</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Źródła.....	89
14.	Załączniki.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.05.2023 r.
PLR.4500.528.2023.13.ELA
PLR.4500.529.2023.17.ELA
PLR.4500.530.2023.13.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915;
 - Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922;
 - Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10mg, 1 fiolka:
 - Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20mg, 1 fiolka:
 - Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30mg, 1 fiolka:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holandia

Wnioskodawca
Swixx Biopharma sp. z o.o.
Solec 18/20

00-410 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.05.2023 r., znaki: PLR.4500.528.2023.13.ELA, PLR.4500.529.2023.17.ELA, PLR.4500.530.2023.13.ELA (data wpływu do AOTMiT 15.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915;
- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922;
- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.05.2023 r., znak OT.423.1.18.2023.3.OG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Analiza kliniczna dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, Warszawa, czerwiec 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915; • Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922; • Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939
Kod ATC	M05BX05 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości
Substancja czynna	Burosumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”
Dawkowanie	<p>Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D (np. kalcytriolu) 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Można rozpocząć lub kontynuować zastępowanie lub uzupełnianie witaminy D (w postaci nieaktywnej) zgodnie z lokalnymi wytycznymi, jednocześnie monitorując stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. W chwili rozpoczęcia leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo powinno być poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku.</p> <p><u>Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH)</u></p> <p><u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży z XLH w wieku od 1 roku do 17 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 2 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy również oznaczać 4 tygodnie po każdym dostosowaniu dawki. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo mieści się w zakresie prawidłowym, odpowiednim dla wieku, nie należy zmieniać stosowanej dawki.</p> <p><u>Zwiększanie dawki</u></p> <p>Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, można stopniowo zwiększać dawkę o 0,4 mg/kg mc. do uzyskania maksymalnej dawki 2,0 mg/kg mc. (dawka maksymalna: 90 mg). Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczyć 2 tygodnie po dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie.</p> <p><u>Zmniejszanie dawki</u></p> <p>Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy na czczo w ciągu 2 tygodni. Dla ponownego rozpoczęcia stosowania burosumabu w dawce wynoszącej połowę wcześniej stosowanej dawki, zaokrąglonej w sposób opisany powyżej, niezbędne jest, aby stężenie fosforanów w surowicy na czczo u pacjenta miało wartość poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku.</p> <p><u>Zmiana dawki w wieku 18 lat</u></p> <p>Dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat należy leczyć z zastosowaniem powyższych wytycznych dawkowania. W wieku 18 lat u pacjenta należy zmienić dawkę i schemat dawkowania na stosowane u osób dorosłych, zgodnie z poniższym opisem.</p> <p><u>Dawkowanie u osób dorosłych z XLH</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych to 1,0 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg do maksymalnej dawki 90 mg, podawane co 4 tygodnie.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczyć 2 tygodnie po poprzedniej dawce burosumabu. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy mieści się w granicach normy, należy kontynuować podawanie tej samej dawki.</p>

	<p>Zmniejszanie dawki</p> <p>Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy w ciągu 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabu stężenie fosforanów w surowicy pacjenta musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki początkowej do maksymalnej dawki 40 mg, z dawkowaniem co 4 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy należy ponownie oznaczyć 2 tygodnie po dowolnej zmianie dawkowania.</p>
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23 burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksywitminy D w surowicy.

Źródło: ChPL Crysvita

Skróty: IgG1 – rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2018 r. EU/1/17/1262/001 EU/1/17/1262/002 EU/1/17/1262/003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Crysvita jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> , XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych. Produkt leczniczy Crysvita jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi, których nie można poddać leczniczej resekcji albo zlokalizować, u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Crysvita

Skróty: XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

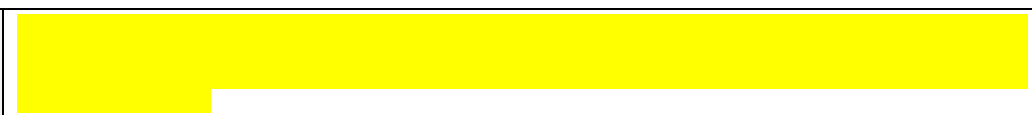
Lek Crysvita nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

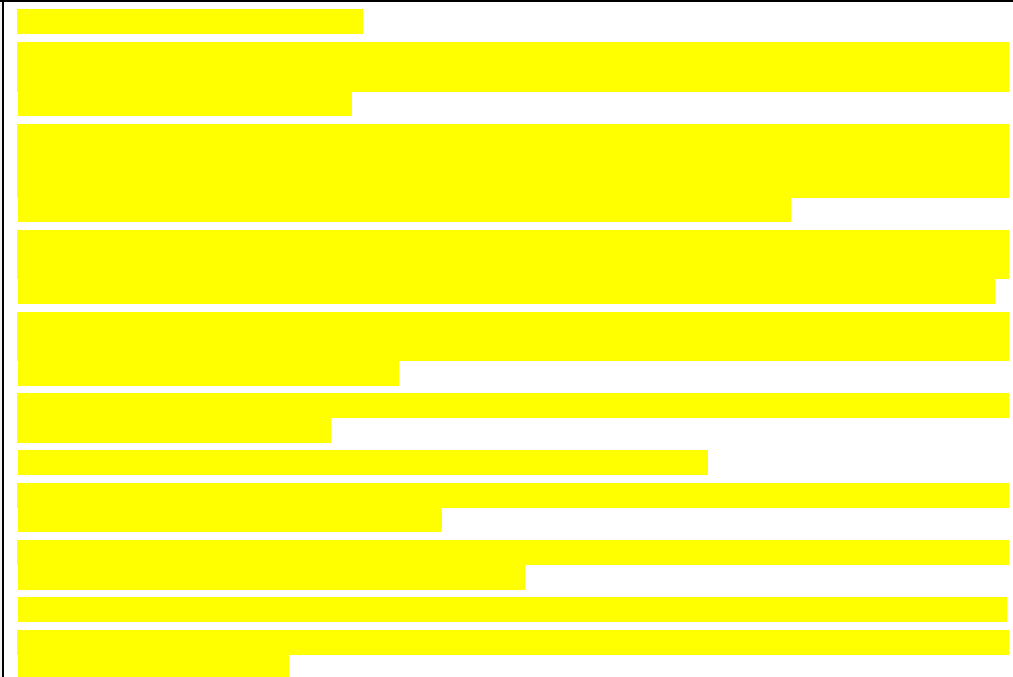
Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka: Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka: Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka:
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	
--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>Leczenie hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i>, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	

	<p>[Redacted]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Ocena skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted]</p>



Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – wskaźnik nasilenia krzywicy (ang. Rickets Severity Score), RTG – badanie rentgenowskie, USG – ultrasonografia, XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Crysvita (burosumab) jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej 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 oraz u osób dorosłych oraz w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi, których nie można poddać leczniczej resekcji albo zlokalizować, u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla leku Crysvita.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Crysvita będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”.

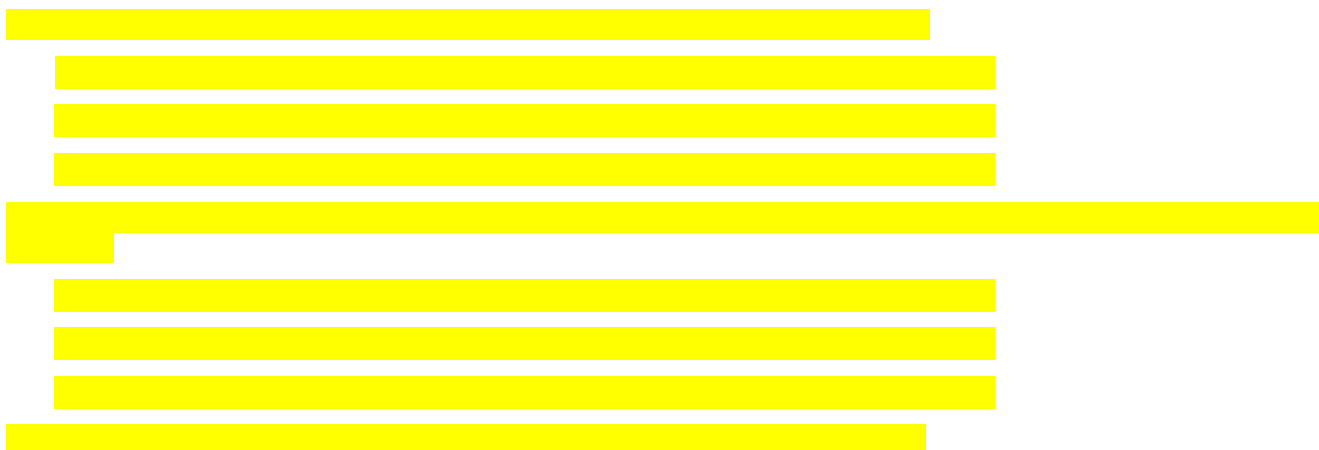
Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Crysvita w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wskazuje, że zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 zachodzą, ponieważ droga podania leku Crysvita (wstrzyknięcia podskórne) wpływa na efekt zdrowotny względem dotychczas stosowanej terapii konwencjonalnej, która istotnie obciąża nerki (stosowanie wnioskowanej interwencji eliminuje zatem ryzyko niewydolności nerek).

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Krzywice hipofosfatemiczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphatemia*). Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia.

Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna jest uwarunkowana genetycznie tubulopatią, w której izolowany defekt cewkowej reabsorpcji fosforanów oraz upośledzenie syntezy 1,25(OH)₂D₃ prowadzą do znacznych deformacji kośćca i niedoboru wzrostu. Dziedziczy się jako cecha związana z chromosomem X, w sposób dominujący. Hipofosfatemia jest wynikiem hiperfosfaturii, spowodowanej upośledzonym rozkładem fosfatoniny FGF-23, oraz zmniejszonego jelitowego wchłaniania fosforanów z powodu upośledzenia syntezy 1,25(OH)₂D₃.

Objawy dominujące:

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

U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom kalcytriolu (1,25(OH)₂D₃). Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR, ang. *autosomal-dominant hypophosphatemic rickets*), klinicznie podobna do XLH.

Epidemiologia

Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X rozpoznawana jest najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń.¹ Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce.

Źródło: Wrzolek 2016, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1>, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.5.9.1>.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ w latach 2014-2022 (I połowa) liczba pacjentów pediatrycznych <18 r.ż. (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie E83.3 – Zaburzenia przemian fosforu (jako główne lub współistniejące) wyniosła od 201 w roku 2014 do 419 w roku 2021.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że rozpoznanie ICD-10 E83.3 dotyczy zaburzeń przemian fosforu i zalicza się do niego: niedobór fosfatazy kwaśnej, rodzinną hipofosfatemię, hipofosfatazję oraz witamino-D oporną: osteomalację i krzywicę.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem E83.3

Populacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
Pacjenci poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 E83.3	201	197	311	465	416	324	307	419	283

*dane za I półrocze 2022 roku

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z odpowiedzią prof. Mieczysława Walczaka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej do leczenia mogłoby kwalifikować się około 63 pacjentów. W opinii prof. Jolanty Wierzby, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, leczonych mogłoby być ok. 2-3 pacjentów.

¹ <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.3.38.4.1>.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, wskazuje, iż obecnie w Polsce jest ok. 60-80 chorych w populacji 1-17 r.ż., ale nie podejmuje się oszacowania liczebności pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Liczba pacjentów z analizowanym wskazaniem leczona w Państwa ośrodku	Obecnie ośmioro pacjentów w wieku rozwojowym.	1 dziecko	3 przez endokrynologów dziecięcych 1 przez nefrologów dziecięcych
Pacjenci z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphataemia, XLH)			
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 120	ok. 200 – 250 dane te wydają się być niedoszacowane	Ok. 60-70 dzieci i dorosłych
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 15	1/20 000 urodzeń, ok. 10 - 15 nowych przypadków/rocznie	<4 : 100 000 ok. 25 rocznie
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok. 100	-	10-15% dzieci
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne oraz z wyliczenia wg przyjętej częstości XLH tj. 1:20 000 urodzeń	dane szacunkowe uzyskane ze strony ośrodków oraz rodziców, jak również z literatury przedmiotu	Frontiers in Pediatrics 2021 Consensus recommendations for XLH Laurent M et al. Nature Reviews 2019 Clinical practice guidelines for XLH Haffner D. et al.
Dzieci i młodzież w wieku od 1 do 17 lat (>1 do <18 r.ż.) z XLH			
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 60 - 80	ok. 80 – 100 dzieci	Razem ok 160 dzieci Ośrodki nefrologiczne ok. 12 dzieci Ośrodki endokrynologiczne ok 150 chorych
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 15	1/20 000 urodzeń, ok. 10 - 15 nowych przypadków/rocznie	25
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok. 60 - 80	ok. 90%	Ośrodki nefrologiczne 50-75% Ośrodki endokrynologiczne 10-15%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	dane szacunkowe uzyskane ze strony ośrodków oraz rodziców, jak również z literatury przedmiotu	Szacunki podane przez nefrologów i endokrynologów dziecięcych
Dzieci i młodzież w wieku od 1 do 17 lat (>1 do <18 r.ż.) z XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych			
Obecna liczba chorych w Polsce	Poza moją kompetencją	ok. 70 – 90 dzieci	Razem ok Ośrodki nefrologiczne 75% (10 dzieci) Ośrodki endokrynologiczne ? prawdopodobnie 15-20% (ok 20)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Poza moją kompetencją	1/20 000 urodzeń, ok. 10 - 15 nowych przypadków/rocznie	3-5
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Poza moją kompetencją	ok. 80%	3-5

Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-	dane szacunkowe uzyskane ze strony ośrodków oraz rodziców, jak również z literatury przedmiotu	Szacunki podane przez nefrologów i endokrynologów dziecięcych
Dzieci i młodzież w wieku od 1 do 17 lat (>1 do <18 r.ż.) z XLH kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego			
Obecna liczba chorych w Polsce	Poza moją kompetencją	ok. 70 dzieci	Ośrodki nefrologiczne ok. 10 Ośrodki endokrynologiczne 15-20
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Poza moją kompetencją	1/20 000 urodzeń, ok. 10 - 15 nowych przypadków/rocznie	2-5
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Poza moją kompetencją	ok. 90%	2-3
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-	dane szacunkowe uzyskane ze strony ośrodków oraz rodziców, jak również z literatury przedmiotu	Szacunki podane przez nefrologów i endokrynologów dziecięcych

Skróty: XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 18 lipca 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) u dzieci przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących źródeł:

- Guidelines International Network, - <http://www.g-i-n.net/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, - <https://www.nice.org.uk/guidance/CG>;
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) - www.ptendo.org.pl
- Endocrine Society (ES) - www.endocrine.org
- Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Zaburzeń Endokrynologicznych (Endo-ERN) - <https://endo-ern.eu/pl/>
- European Society of Endocrinology (ESE) - <https://www.es-e-hormones.org/publications/guidelines/>
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD) - www.pteiidd.pl
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) - www.aace.com
- The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) - <https://www.eurospe.org/>
- Pediatric Endocrine Society (PES) - <https://pedsendo.org/>

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Odnaleziono 6 opracowań wytycznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphatemia*), w tym międzynarodowe: Trombetti 2022 oraz Haffner 2019, australijskie RACGP 2022, belgijskie Laurent 2021, brytyjskie BPABG 2020 oraz hiszpańskie González-Lamuno 2022.

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się, iż niezwłocznie po postawieniu diagnozy XLH zaleca się wdrożenie leczenia konwencjonalnego, na które składa się stosowanie doustnego fosforu i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol).

Wytyczne Haffner 2019 oraz González-Lamuno 2022 wskazują, iż nie zaleca się rutynowej suplementacji wapnia u dzieci z XLH, chociaż należy przeprowadzić ocenę dietetyczną dziennego spożycia wapnia.

Wytyczne RACGP 2022, Trombetti 2022, González-Lamuno 2022, BPABG 2020 oraz Haffner 2019 wskazują, iż jeśli to możliwe należy wdrożyć leczenie burosumabem u dzieci z XLH ≥ 1 r.ż. oraz u młodzieży z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiologicznych, która jest oporna na konwencjonalne leczenie lub występują powikłania związane z konwencjonalną terapią lub pacjent jest niezdolny do przestrzegania konwencjonalnej

terapii. Przy czym należy zaznaczyć, iż nie zaleca się stosowania skojarzenia burosumabu z konwencjonalnym leczeniem (RACGP 2022, González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019).

Dodatkowo w rekomendacjach Trombetti 2022, González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019 wskazano, że nie zaleca się rutynowego podawania rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) u pacjentów z XLH, natomiast leczenie to można rozważyć u dzieci o niskim wzroście pod warunkiem, że poziom ALP i parathormonu są kontrolowane.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>RACGP 2022 (australjskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zaleceń praktyki klinicznej zastosowania burosumabu w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH, ang. <i>X-linked hypophosphatemia</i>) w populacji pediatrycznej</p> <ol style="list-style-type: none"> Ze względu na wyraźne korzyści obserwowane w badaniach klinicznych zaleca się u wszystkich dzieci z XLH zastosowanie burosumabu. Kryteria kwalifikacji do leczenia burosumabem są zgodne z opisanymi w badaniu klinicznym dla burosumabu [B, 1+++]. Nie należy podawać burosumabu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym. Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Należy również wykonać badania w kierunku hipofosfatemii [A, 1+++]. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać przegląd stomatologiczny. W czasie leczenia należy utrzymywać dobrą higienę jamy ustnej i wykonywać przeglądy stomatologiczne [A, 1+++]. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg [A, 1+++]. Stężenie fosforanów należy oznaczać co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii (po upływie tego czasu co 3 miesiące) oraz po każdym dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie, ponieważ krótsze przedziały czasowe nie pozwalają na ocenę nowej dawki [A, 1+++]. <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – silna rekomendacja – dotyczy większości chorych, korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko 2 – słaba rekomendacja - zalecenia powinny być rozważane w zależności od indywidualnych okoliczności, korzyść/ryzyko zrównoważone lub niepewne, dalsze badania mogą zmienić rekomendacje</p> <p><u>Poziom dowodów</u> ++++ – dowody wysokiej jakości. Dowody na podstawie badań RCT, badań obserwacyjnych nieobciążonych błędem stroniczości. +++ – dowody umiarkowanej jakości. Dowody na podstawie badań RCT lub badań obserwacyjnych z niewielkimi ograniczeniami. ++ – dowody niskiej jakości. Dowody pośrednie lub na podstawie badań RCT/badań obserwacyjnych ze znaczącymi ograniczeniami. + – dowody bardzo niskiej jakości. Dowody bardzo pośrednie lub na podstawie obserwacji klinicznych.</p> <p><u>Stopień rekomendacji wg NHMRC</u> A – wiarygodne dowody dla praktyki klinicznej B – wiarygodne dowody dla praktyki klinicznej w większości przypadków C – dowody wspierają w pewnym stopniu rekomendację, ale należy zachować ostrożność przy jej zastosowaniu D – dowody niskiej jakości, należy stosować zalecenia z ostrożnością</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>Trombetti 2022 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczą konsensusu ekspertów w sprawie oceny, diagnostyki i opieki nad pacjentami z XLH. W ramach opisu wytycznych ograniczono się wyłącznie do opisu zaleceń dot. leczenia dzieci zgodnie z analizowanym problemem zdrowotnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> Analogi witaminy D i suplementy fosforanowe mogą być oferowane wszystkim dzieciom z XLH, gdy tyko choroba zostanie rozpoznana; Początkowe dawki fosforanu elementarnego zawierają się w zakresie 20-60 mg/kg mc. (0,7–2,0 mmol/kg mc.) w 4-6 dawkach podzielonych, w zależności od ciężkości choroby; Kalcytriol należy podawać w dawce początkowej 20–30 ng/kg mc. na dobę, w 1/2 dawkach, lub alfakalcydol raz na dobę w dawce początkowej 30–50 ng/kg mc. na dobę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rutynowe leczenie rhGH u dzieci z XLH z niskim wzrostem. <i>Siła dowodów i poziom rekomendacji: nie dotyczy</i> <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</i> <i>Źródło finansowania: the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases</i>
<p>González-Lamuno 2022 (hiszpańskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zaleceń praktyki klinicznej w diagnostyce i leczeniu XLH. W ramach opisu wytycznych ograniczono się wyłącznie do opisu zaleceń dot. leczenia dzieci zgodnie z analizowanym problemem zdrowotnym.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia konwencjonalnego u dzieci z XLH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się leczenie dzieci kombinacją doustnego fosforu (sole fosforanowe) i aktywnej witaminy D (kalcytriol lub alfacalcydol) natychmiast po postawieniu diagnozy (stopień B, umiarkowane zalecenie) Zaleca się początkową dawkę 20-60 mg/kg masy ciała na dobę (0,7-2,0 mmol/kg na dzień) fosforu elementarnego u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym, którą należy korygować w miarę poprawy stanu pacjenta i jego wzrostu, poprawy wyniku fosfatazy alkalicznej (ALP) i parathormonu (PTH) (stopień C, umiarkowane zalecenie) Zaleca się suplementację fosforanami tak często, jak to możliwe, 4-6 razy dziennie u młodych pacjentów z wysokim poziomem ALP (stopień B, umiarkowane zalecenie) Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki suplementacji fosforanami w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej, chociaż należy unikać dawek większych niż 80 mg/kg mc. na dobę (w zależności od fosforu elementarnego), aby zapobiec dyskomfortowi żołądkowo-jelitowemu i nadczynności przytarczyc. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, leczenie należy dostosować poprzez zmniejszenie dawki i (lub) zwiększenie częstości (stopień C, umiarkowane zalecenie) Zaleca się stosowanie małych dawek w zakresie dawek efektywnych (tj. 20-60 mg/kg) u pacjentów z łagodnymi fenotypami, na przykład niemowląt zdiagnozowanych w badaniach przesiewowych rodzinnych (stopień C, umiarkowane zalecenie) Zaleca się początkową dawkę kalcytriolu 20-30 ng/kg masy ciała dziennie lub alfacalcydolu 30-50 ng/kg masy ciała dziennie (stopień C, umiarkowane zalecenie) Sugeruje się, aby pacjenci z niedoborem witaminy D otrzymywali naturalne suplementy witaminy D (cholekalcyferol) (stopień C, słabe zalecenie) Nie zaleca się rutynowej suplementacji wapnia u dzieci z XLH, chociaż należy przeprowadzić ocenę dietetyczną dziennego spożycia wapnia (stopień D, słabe zalecenie) <p><u>Zalecenia dotyczące podawania burosumabu u dzieci z XLH.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli to możliwe, zaleca się rozważenie leczenia burosumabem u dzieci z XLH \geq 1 roku oraz u młodzieży z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiologicznych, która jest oporna na konwencjonalne leczenie; lub występują powikłania związane z konwencjonalną terapią; lub pacjent jest niezdolny do przestrzegania konwencjonalnej terapii, zakładając, że możliwa jest odpowiednia obserwacja (stopień B, umiarkowane zalecenie) U dzieci zaleca się dawkę początkową burosumabu wynoszącą 0,8mg/kg masy ciała (zaokrągloną do najbliższych 10 mg), podawaną podskórną co 2 tygodnie (stopień B, umiarkowane zalecenie) Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki burosumabu w przyrostach co 0,4 mg/kg mc. w celu zwiększenia stężenia fosforanów w surowicy na czczo wokół dolnej granicy normalnego zakresu referencyjnego skorygowanego o wiek do maksymalnej dawki 2,0 mg/kg masy ciała (maksymalna dawka 90 mg) (stopień B, umiarkowane) Burosumabu nie należy dostosowywać częściej niż co 4 tygodnie (stopień B, umiarkowane zalecenie). W okresie dostosowywania dawki sugeruje się monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo między wstrzyknięciami, najlepiej 7-11 dni po ostatnim wstrzyknięciu; po 3 miesiącach od otrzymania pierwszej dawki, należy ocenić stężenie fosforanów w surowicy na czczo, najlepiej tuż przed podaniem kolejnej dawki, w celu skontrolowania czy dawka leku jest odpowiednio dostosowana (stopień B, słabe zalecenie) Dawkę należy przerwać, jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo przekracza górną granicę normy. Leczenie burosumabem można wznowić podając połowę poprzedniej dawki, gdy stężenie fosforanów w surowicy spadnie poniżej wartości prawidłowych (stopień B, umiarkowane zalecenie) Zaleca się, aby burosumab nie był podawany jednocześnie z konwencjonalnym leczeniem, gdy stężenie fosforanów na czczo przed rozpoczęciem leczenia mieści się w normalnym zakresie referencyjnym skorygowanym o wiek lub w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (stopień X, umiarkowane zalecenie)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p><u>Zalecenia dotyczące hormonu wzrostu u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się rutynowego podawania rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) u pacjentów z XLH (stopień C, słabe zalecenie) Leczenie rhGH można rozważyć u dzieci o niskim wzroście, pod warunkiem, że poziomy ALP i parathormonu są kontrolowane (stopień C, słabe zalecenie) <table border="1" data-bbox="373 421 1442 1151"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 421 890 497">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="890 421 1235 497">Przewaga korzyści lub szkody</th> <th data-bbox="1235 421 1442 497">Zrównoważone korzyści i szkody</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 497 890 636"> <u>Poziom A</u> Interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badanie kliniczne, metaanalizy na odpowiednich populacjach </td> <td data-bbox="890 497 1235 636">Silna rekomendacja</td> <td data-bbox="1235 497 1442 1151" rowspan="3">Słaba rekomendacja (w oparciu o bilans korzyści i szkód)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 636 890 775"> <u>Poziom B</u> Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wnioski z wielu badań obserwacyjnych </td> <td data-bbox="890 636 1235 775"> Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja </td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 775 890 913"> <u>Poziom C</u> Pojedyncze lub nieliczne badania obserwacyjne lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami </td> <td data-bbox="890 775 1235 913"> Umiarkowana rekomendacja Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 913 890 1012"> <u>Poziom D</u> Opinie ekspertów, opisy przypadków </td> <td data-bbox="890 913 1235 1012">Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody n)</td> <td data-bbox="1235 913 1442 1012">Nie można sformułować rekomendacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1012 890 1151"> <u>Poziom X</u> Wyjątkowe sytuacje, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych, a korzyści lub szkody wyraźnie przeważają </td> <td data-bbox="890 1012 1235 1151"> Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja </td> <td data-bbox="1235 1012 1442 1151">-</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kyowa Kirin Pharmaceuticals, S.L.U. Kyowa Kirin Pharmaceuticals</p>			Jakość dowodów	Przewaga korzyści lub szkody	Zrównoważone korzyści i szkody	<u>Poziom A</u> Interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badanie kliniczne, metaanalizy na odpowiednich populacjach	Silna rekomendacja	Słaba rekomendacja (w oparciu o bilans korzyści i szkód)	<u>Poziom B</u> Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wnioski z wielu badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja	<u>Poziom C</u> Pojedyncze lub nieliczne badania obserwacyjne lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami	Umiarkowana rekomendacja Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości)	<u>Poziom D</u> Opinie ekspertów, opisy przypadków	Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody n)	Nie można sformułować rekomendacji	<u>Poziom X</u> Wyjątkowe sytuacje, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych, a korzyści lub szkody wyraźnie przeważają	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja	-
Jakość dowodów	Przewaga korzyści lub szkody	Zrównoważone korzyści i szkody																	
<u>Poziom A</u> Interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badanie kliniczne, metaanalizy na odpowiednich populacjach	Silna rekomendacja	Słaba rekomendacja (w oparciu o bilans korzyści i szkód)																	
<u>Poziom B</u> Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wnioski z wielu badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja																		
<u>Poziom C</u> Pojedyncze lub nieliczne badania obserwacyjne lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami	Umiarkowana rekomendacja Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości)																		
<u>Poziom D</u> Opinie ekspertów, opisy przypadków	Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody n)	Nie można sformułować rekomendacji																	
<u>Poziom X</u> Wyjątkowe sytuacje, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych, a korzyści lub szkody wyraźnie przeważają	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja	-																	
BPABG 2020 (brytyjskie)	<p>Wytyczne dotyczą zaleceń stosowania burosumabu w leczeniu XLH u dzieci i młodzieży</p> <p>Konwencjonalna terapia XLH polega na suplementacji wieloma dziennymi dawkami doustnego fosforanu i aktywnymi analogami witaminy D. Terapia nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23. Przyjmowanie doustnego fosforanu powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Aktywne analogi witaminy D mogą zapobiegać nadczynności przytarczyc, ale zwiększają ryzyko nefrokalcynoz.</p> <p>Leczenie pacjentów powinno nastąpić po potwierdzeniu rozpoznania (poprzez badania biochemiczne, radiograficzne i genetyczne u pacjenta lub członka rodziny), pod warunkiem, że pacjent ma co najmniej 1 rok i nadal znajduje się w wieku, w którym występuje znaczny wzrost kości.</p> <p>Leczenie burosumabem należy rozpocząć od dawki początkowej 0,8 mg/kg mc., podskórnie co 2 tygodnie, jednak niektórzy pacjenci są w stanie normalizować stężenie fosforanów i ALP w surowicy po podaniu dawki początkowej 0,4 mg/kg mc. dlatego zaleca się rozpoczęcie leczenia tą dawką. Po rozpoczęciu leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy monitorować co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie stosownie do potrzeb. Zaleca się również oznaczanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo 4 tygodnie po każdej modyfikacji dawki. Maksymalne stężenie fosforanów w surowicy osiąga się 7–11 dni po wstrzyknięciu. W celu dostosowania dawki należy przeprowadzić badanie i oznaczyć stężenie fosforanów w surowicy na czczo do dolnej granicy normalnego zakresu referencyjnego dla wieku. Dawki należy zaokrąglić do najbliższych 10 mg zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, z możliwością zaokrąglenia do 5 mg w zależności od decyzji lekarza, szczególnie u mniejszych dzieci i niemowląt.</p> <p>Członkowie BPABG zgodzili się z twierdzeniem, iż w niektórych przypadkach rekomendowana maksymalna dawka burosumabu może nie prowadzić do wzrostu stężenia fosforanów do wartości referencyjnych w czasie 3-6 miesięcy. Wówczas należy zweryfikować dotychczasowe leczenie rozważając również powrót do leczenia konwencjonalnego.</p> <p><u>Siła dowodów i poziom rekomendacji:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kyowa Kirin International</p>																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Haffner 2019 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zaleceń praktyki klinicznej w diagnostyce i leczeniu XLH. W ramach opisu wytycznych ograniczono się wyłącznie do opisu zaleceń dot. leczenia dzieci zgodnie z analizowanym problemem zdrowotnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci z XLH z jawnym fenotypem zaleca się leczenie skojarzone tj. doustny fosfor (sole fosforanowe) + aktywna witamina D (kalcytriol lub alfakalcydol) zaraz po ustaleniu rozpoznania [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Zalecana dawka początkowa fosforu elementarnego u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym wynosi 20–60 mg/kg masy ciała na dobę (0,7–2,0 mmol/kg na dobę). Dawkę należy dostosować zgodnie z poprawą krzywicy, wzrostu, stężenia ALP i PTH [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Zaleca się przyjmowanie suplementów fosforanowych tak często, jak to możliwe, np. 4–6 razy dziennie u młodych chorych z wysokim poziomem ALP. Częstość można obniżyć do 3–4 razy dziennie po normalizacji ALP [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki suplementów fosforanowych w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej. Należy unikać dawek >80 mg/kg dziennie (w oparciu o fosfor pierwiastkowy), aby zapobiec zaburzeniom żołądkowo-jelitowym i nadczynności przytarczyc. Jeśli wystąpią ww. działania niepożądane, należy dostosować leczenie, zmniejszając dawkę i/lub zwiększając częstość podania [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Zaleca się stosowanie niskich dawek u pacjentów z łagodnymi fenotypami np. niemowlęta zdiagnozowane poprzez rodzinne badania przesiewowe [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Zalecana dawka początkowa kalcytriolu wynosi 20–30 ng/kg masy ciała dziennie lub alfakalcydolu 30–50 ng/kg masy ciała dziennie. Alternatywnie, leczenie można rozpocząć w dawce 0,5 µg kalcytriolu dziennie lub 1 µg alfakalcydolu u chorych w wieku >12 miesięcy, a następnie korygować dawkę na podstawie odpowiedzi klinicznej i biochemicznej [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Aby zapobiec wapnicy nerek, zaleca się utrzymywanie poziomu kalciurii w normalnym zakresie i unikanie dużych dawek suplementów fosforanowych. Zaleca się również stosowanie środków, które zmniejszają stężenie wapnia w moczu, wydalanie i/lub w razie potrzeby krystalizację, w tym regularne spożywanie wody, podawanie cytrynianu potasu i ograniczanie spożycia sodu [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana]. • W przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych z podwyższonym stężeniem PTH leczonych konwencjonalnie należy zwiększyć dawkę substancji czynnej witaminy D i/lub zmniejszyć dawkę doustnych suplementów fosforanowych [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana] ○ leczenie z zastosowaniem cynakalcetu można rozważyć u pacjentów z przetrwałą wtórną nadczynnością przytarczyc pomimo zastosowania ww. środków [poziom dowodów D, siła rekomendacji: słaba]. Cynakalcet należy stosować ostrożnie w XLH, ponieważ wiąże się on z ciężkimi działaniami niepożądanymi, a mianowicie hipokalcemią i wydłużeniem odstępu QT [poziom dowodów X, siła rekomendacji: silna] ○ usunięcie przytarczyc powinno zostać rozważone w przypadku trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc (przetrwała niedoczynność przytarczyc spowodowana hiperkalcemią) pomimo zoptymalizowanej terapii aktywną witaminą D i cynakalcetem [poziom dowodów C, siła rekomendacji: umiarkowana] • Sugeruje się uzupełnienie leczenia natywną witaminą D (cholekalcyferol lub ergokalcyferol) w przypadku niedoboru witaminy D [poziom dowodów C, siła rekomendacji: słaba]. • Nie zaleca się rutynowej suplementacji wapnia u dzieci z XLH, przy czym należy spożywać dawkę wapnia, pokrywającą dzienne zapotrzebowanie [poziom dowodów D, siła rekomendacji: słaba]. • Plany leczenia należy omówić w wielodyscyplinarnym zespole przed operacją. Sugeruje się również, aby suplementacja aktywną witaminą D została zmniejszona lub przerwana, jeśli chory jest unieruchomiony przez długi czas [poziom dowodów D, siła rekomendacji: słaba]. • Należy rozważyć leczenie burosumabem u dzieci z XLH ≥ 1 r.ż. oraz u młodzieży, u której trwa wzrost kości w następujących sytuacjach: choroba kości potwierdzona radiologicznie oraz choroba oporna na leczenie konwencjonalne lub powikłania związane z leczeniem konwencjonalnym lub niezdolność chorego do przestrzegania zaleceń dot. stosowania konwencjonalnej terapii, o ile możliwe jest monitorowanie leczenia [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Zalecana dawka początkowa burosumabu wynosi 0,4 mg/kg masy ciała, podawana podskórną co 2 tygodnie [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli stężenie fosforanów jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku należy stopniowo zwiększać dawkę o 0,4 mg/kg mc. do uzyskania maksymalnej dawki 2,0 mg/kg mc. (dawka maksymalna: 90 mg) [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana]. • W celu wykrycia hiperfosfatemii należy monitorować poziom fosforanów w surowicy na czczo pomiędzy iniekcjami podczas dostosowania dawki, najlepiej do 7-11 dni po ostatnim wstrzyknięciu. Po osiągnięciu stanu ustalonego, który można założyć po 3 mies. stosowania stałej dawki, należy ocenić poziom fosforanów w surowicy na czczo najlepiej bezpośrednio przed iniekcjami, w celu określenia czy dawka nie jest zbyt niska [poziom dowodów B, siła rekomendacji: słaba]. • Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie dawki leku. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki [poziom dowodów B, siła rekomendacji: umiarkowana]. • Nie zaleca się stosowania burosumabu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym, jeśli stężenie fosforanów na czczo przed rozpoczęciem leczenia mieści się w zakresie wartości referencyjnych związanych z wiekiem lub w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek [poziom dowodów X, siła rekomendacji: umiarkowana]. • U dzieci z XLH nie zaleca się rutynowego leczenia za pomocą rhGH [poziom dowodów C, siła rekomendacji: słaba]. • U dzieci z niskim wzrostem można zastosować rhGH, pod warunkiem, że poziomy ALP i PTH są dobrze kontrolowane [poziom dowodów C, siła rekomendacji: słaba]. 		
	<i>Jakość dowodów</i>	<i>Przewaga korzyści lub szkody</i>	<i>Zrównoważone korzyści i szkody</i>
	<u>Poziom A</u> <i>Interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badanie kliniczne, metaanalizy na odpowiednich populacjach</i>	<i>Silna rekomendacja</i>	<i>Słaba rekomendacja (w oparciu o bilans korzyści i szkód)</i>
	<u>Poziom B</u> <i>Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wnioski z wielu badań obserwacyjnych</i>	<i>Silna rekomendacja</i> <i>Umiarkowana rekomendacja</i>	
	<u>Poziom C</u> <i>Pojedyncze lub nieliczne badania obserwacyjne lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami</i>	<i>Umiarkowana rekomendacja</i> <i>Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości)</i>	
	<u>Poziom D</u> <i>Opinie ekspertów, opisy przypadków</i>	<i>Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody n</i>	<i>Nie można sformułować rekomendacji</i>
	<u>Poziom X</u> <i>Wyjątkowe sytuacje, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych, a korzyści lub szkody wyraźnie przeważają</i>	<i>Silna rekomendacja</i> <i>Umiarkowana rekomendacja</i>	-
	<u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u>		
Laurent 2021 (belgijskie)	<p>Wytyczne dotyczą konsensusu na temat rekomendacji w diagnostyce i leczeniu XLH w Belgii. W ramach opisu wytycznych ograniczono się wyłącznie do opisu zaleceń dot. leczenia dzieci zgodnie z analizowanym problemem zdrowotnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na konwencjonalne leczenie składają się terapie oparte na skojarzeniu fosforanów z aktywnymi analogami witaminy D (preferowany alfacalcydol). • Początkowa dawka fosforanów u dzieci powinna zawierać się między 20-40 (lub 60) mg/kg m.c. (0,7-1,3 mmol/kg) podawana tak często jak to możliwe np. 4-6 dawek dziennie. Rzadsze dawkowanie (3-4 razy dziennie) może być zastosowane u młodzieży i dorosłych w celu utrzymania lub poprawy compliance. 		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Początkowa dawka alfakalcydolu u dzieci powinna zawierać się w przedziale 30-50 ng/kg (lub kalcytriol w dawce 20-30 ng/kg m.c.) i zwykle może być podawany raz dziennie. <p>W wytycznych wskazano, iż w 2018 roku EMA zarejestrowała burosumab w leczeniu XLH u dzieci powyżej 1 r.ż. z rosnącym szkieletem i chorobą potwierdzoną w badaniach radiograficznych. Powołując się na badanie Carpenter 2021 (badanie RCT typu open label fazy 2 obejmujące 52 dzieci w wieku 5-12 lat z XLH stosujących burosumab w schematach dawkowania 2 i 4 razy dziennie).</p> <p>Wyniki badań wskazują, że zastosowanie burosumabu związane jest z poprawą wyników klinicznych po leczeniu konwencjonalnym. Warto również wskazać, iż zastosowanie burosumabu nie wiązało się z działaniami niepożądanymi takimi jak: wapnica nerek lub wtórna/trzecziorzędowa nadczynność przytarczyc, występujące po zastosowaniu konwencjonalnej terapii. Autorzy wytycznych wskazali również, że burosumab jest znacznie droższy niż konwencjonalna terapia, a długoterminowe wyniki oraz analizy opłacalności są w toku.</p> <p><u>Siła dowodów i poziom rekomendacji:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna, BPABG – *the British Paediatric and Adolescent Bone Group*, NHMRC – *National Health and Medical Research Council*, PTH – pathormon, RACGP – *The Royal Australian College of General Practitioners*, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*), rhGH – rekombinowany ludzki hormon wzrost (ang. *recombinant human growth hormone*), XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> Mieszanka fosforanów stosowana doustnie w dawkach podzielonych Analogi witaminy D3; uprzednio alfakalcydol, teraz gł. kalcytriol Korekcja chirurgiczna zniekształceń kończyn dolnych 	<ul style="list-style-type: none"> preparaty „aktywnej” formy wit D, najczęściej alfakalcidol lub kalcytriol oraz mieszanki wzbogacone w fosforany zabiegi ortopedyczne, w przypadku znacznych deformacji kośćca, szczególnie w przypadku znacznych dolegliwości bólowych kośćca, często wykonywane wielokrotnie, przede wszystkim u osób dorosłych, zabiegi neurochirurgiczne u dzieci w przypadkach kraniosynostozy, pojedyncze przypadki oraz u osób dorosłych częściej w przypadku nasilonych deformacji kostnych z kompresją na rdzeń kręgowy 	<ul style="list-style-type: none"> Mieszanka fosforanowa Aktywna Vit. D3
Technologia najtańsza	-	preparaty „aktywnej” formy wit D, najczęściej alfakalcidol lub kalcytriol oraz mieszanki wzbogacone w fosforany	Mieszanka fosforanowa
Technologia najskuteczniejsza	-	-	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	Okresowo występujące problemy z dostępnością mieszanki fosforanów; włącznie z całkowitym wielomiesięcznym jej brakiem w skali całego kraju ostatnio. Brak dostępności analogu witaminy D3 stosowanego jako leczenie z	Aktualnie stosowane leczenie nie jest leczeniem przyczynowym, a jego celem jest jedynie złagodzenie skutków naturalnego przebiegu choroby.	1. Bardzo trudna terapia wymagająca systematycznego stosowania 5 – 6 razy dziennie mieszanek fosforanowych 2. W ciężkich przypadkach nieskuteczna terapia pod względem leczenia krzywicy,

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	wyboru w XLH, wynikającego z zaprzestania produkcji na terenie Polski alfa-kacydolu. Konieczność (z braku alternatywy z refundacją) stosowania kalcytriolu – preparat bez rejestracji dla stosowania u dzieci! Ew. opcją jest jeszcze import docelowy, ale procedura żmudna i długotrwała.		wykrzywienia kości, deformacji stawów i bólów kości i stawów, ograniczenia ruchomości oraz nieprawidłowego wzrastania 3. Terapia nietolerowana przez niektóre dzieci 4. Terapia dająca powikłania u niektórych nefrokalcynozach nerek, wymagająca monitorowania nefrologicznego
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Powołanie ośrodków referencyjnych dla dzieci, młodzieży i dorosłych, które objęłyby kompleksową opieką medyczną pacjentów z XLH oraz dostępność dla wszystkich kwalifikujących się do tej terapii aktualnie optymalnego w XLH leczenia tj. burosumabu, który usuwa lub znacznie redukuje efekt fosfaturyczny, odpowiedzialny za objawy kliniczne występujące u tych pacjentów.	Wprowadzenie terapii preparatem Crysvita jest jedynym elementem leczenia przyczynowego choroby, który może zahamować, lub co najmniej spowolnić a być może również doprowadzić do cofnięcia się niektórych następstw choroby, w następstwie m.in. zmniejszenia ilości, a być może zniwelowania toksycznego działania nadmiernych ilości FGF23 (fosfatonina), hormonu syntetyzowanego przez osteoblasty, osteocyty i odontoblasty. Zastosowanie preparatu przyniesie nie tylko ograniczenie środków publicznych wydatkowanych na leczenie choroby, ale także, a być może przede wszystkim, skutków / powikłań choroby, ale także poprawi jakość życia tych chorych. Powinno przyczynić się także do znacznego ograniczenia środków wydatkowanych na pomoc społeczną i socjalną wydatkowanych na rzecz tych chorych, a także ich rodzin.	Program lekowy dla wybranej podgrupy chorych z XLH
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie identyfikuję takich problemów.	Moim zdaniem zastosowanie preparatu Crysvita nie powoduje poważniejszych problemów medycznych.	Problem kwalifikacji powinien być ograniczony dla endokrynologów dziecięcych oraz nefrologów dziecięcych mających doświadczenie w wykonywaniu i interpretacji badań gospodarki Ca-P oraz oceny radiologicznej krzywicy
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii?	Nie identyfikuję takowych.	Wydaje się, iż refundowanie preparatu Crysvita nie powinno skutkować możliwością nadużyć, czy też niewłaściwego zastosowania tego leku, ponieważ nadesłany do oceny program precyzyjnie określa grupę chorych włączanych do takiej terapii.	W przypadku ograniczenia kwalifikacji i monitorowania do ośrodków eksperckich (endokrynologicznych i nefrologicznych) nie widzę
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Subpopulacje pacjentów z XLH, którzy prezentują ciężką postać choroby i ci najmłodsi powinni najmocniej odpowiedzieć na leczenie burosumabem.	Na zastosowaniu leku mogą przede wszystkim skorzystać małe dzieci, ponieważ rozwój choroby powinien być zahamowany na wczesnym etapie, a co najmniej znacznie spowolniony.	Do leczenia Crysvitą powinna być kwalifikowana podgrupa chorych 1-18 roku życia, u których klinicznie rozpoznano XLH, potwierdzonego badaniem genetycznym (lub w przypadku ujemnego wyniku badania genetycznego na podstawie podwyższonego FGF23, u których występuje jeden z poniższych: a/ stwierdza się co najmniej jeden z poważnych objawów

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
			<p>klinicznych XLH: deformacja kości w postaci kolan szpotawych lub koślawych, opóźnienie wzrastania (<20centyla) ropnie około zębowe, przewlekły ból kości lub sztywność stawów, ograniczenia ruchliwości (opóźnienie w rozwoju funkcji motorycznych, zaburzenia chodu) craniosynostosis)</p> <p>b/ lub nie uzyskano poprawy biochemicznej i radiologicznej po 6m leczeniu mieszanką fosforanową</p> <p>c/ lub u których stwierdza się powikłania konwencjonalnej terapii lub jej nietolerancja</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Trudno powiedzieć, ponieważ brak własnego doświadczenia klinicznego w tym zakresie.</p>	<p>Prawdopodobnie nie będzie takiej grupy.</p>	<p>Tak; niewielkie nasilenie zmian klinicznych i biochemicznych dobrze reagujących na leczenie mieszanką fosforanową.</p>
<p>Czy Państwa zdaniem efekt terapeutyczny leku Crysvita stosowanego w populacji do 18 r.ż. utrzymuje się podczas trwania terapii. Czy efekty są bardziej zauważalne u dzieci młodszych?</p>	<p>W związku z dotychczasowym brakiem refundacji leczenia burosumabem pacjentów z XLH, nie posiadam własnego doświadczenia w tym zakresie.</p>	<p>Efekty działania preparatu Crysvita utrzymują się przez cały okres podawania leku, przy czym jego skuteczność związana jest z wiekiem dziecka, w którym rozpoczęto terapię. Z dotychczasowych badań wynika bowiem, iż im dziecko młodsze w chwili rozpoczęcia terapii tym efekty terapii są lepsze (piśmiennictwo w załączeniu).</p>	<p>Tak. Nasilenie krzywicy jest częstsze u dzieci młodszych ze względu na zwiększone tempo wzrostu w tym wieku.</p> <p>Drugim takim okresem pogorszenia objawów jest okres skoku wzrostowego przed pokwitaniem.</p>
<p>Czy u pacjentów, u</p>	<p>XLH jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, a więc wymagającą leczenia przez całe życie (o ile leczenie jest objawowe). Przerwanie leczenia burosumabem może doprowadzić do uaktywnienia się procesu krzywiczego ze wszystkimi konsekwencjami klinicznymi. Obecnie nie dysponuję danymi wskazującymi czy i jak długo może trwać pozytywny efekt terapii po jej przerwaniu u młodych dorosłych pacjentów.</p>	<p>Publikacje dotyczące odległych następstw zaprzestania stosowania preparatu crysvita w wieku młodzieńczym są stosunkowo nieliczne. [redacted], typowe dla wieku dorosłego, objawy mogą wystąpić, chociaż prawdopodobnie pojawią się one w znacznie późniejszym wieku, aniżeli u osób uprzednio nieleczonych, a przede wszystkim będą miały zdecydowanie mniejsze nasilenie. Prawdopodobnie może pojawić się osłabienie siły mięśniowej i bóle mięśniowe, a ponadto zmniejszenie się mineralizacji kośćca, z jego następstwami i nadciśnienie.</p>	<p>Utrzymuje się efekt związany z poprawą wzrostu ostatecznego (leczenia niskorosłości).</p> <p>Utrzymuje się efekt lepszej mineralizacji kości i mniejszego nasilenia dolegliwości i powikłań związanych z zaburzeniami densytometrii kości.</p> <p>Zmniejsza powstanie ciężkich powikłań stawowych związanych z wykrzywieniem kości i konieczność zabiegów korekcyjnych ortopedycznych.</p> <p>Istnieje konieczność dalszego stosowania mieszanki fosforanowej u osób z zaburzeniami elektrolitowymi i powrotem objawów radiologicznych i biochemicznych krzywicy.</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

Skróty: XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphatemia)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 49), brak jest obecnie finansowanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> Terapia konwencjonalna: doustny fosfor + witamina D 	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi <u>jedyną</u> opcją leczenia dzieci z XLH obok burosumabu jest leczenie konwencjonalne, które składa się z terapii skojarzonej doustnym fosforem z aktywną witaminą D. W związku z powyższym komparatorem dla burosumabu powinna być:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia konwencjonalna (doustny fosfor + witamina D). 	Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

Skróty: XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

Bazując na wynikach

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu (BUR, Crysvita) w porównaniu ze zidentyfikowanymi, refundowanymi komparatorami w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphataemia*) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 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 (szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia lub zmiany dawki zgodne z ChPL Crysvita).	Inna niż wymieniona.	-
Komparator*	Terapia konwencjonalna (TK): fosfor + aktywna witamina D (kalcitriol lub alfacalcydol) (szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (Rozdział 5.2. APD wnioskodawcy)). Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodny z założonymi.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe: - 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.	-	-
Typ badań	- 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).	- przeglądy niesystematyczne, - opracowania poglądowe, - analizy post-hoc,	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> - Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). - Opisy przypadków, jeśli będą zawierały dane dla chorych w wieku 13-17 lat (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 (z wyjątkiem badań, w których przedstawiono opis przypadku chorego w wieku 13-17). 	<ul style="list-style-type: none"> - badania nierandomizowane eskalacji dawki; - opis przypadku dzieci <13 r.ż. 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> - Publikacje w językach: polskim i angielskim. - Publikacje pełnotekstowe (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 pełnym tekście). 	<ul style="list-style-type: none"> - Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. - Inna niż wymieniona. 	-

* nie dotyczy opracowań wtórnych

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), The Cochrane Library.

Wnioskodawca przeszukał również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania burosumabu wnioskodawca przeszukał strony instytucji zajmujących się monitorowaniem leków: EMA, ADRReports, URPLWMiPB i WHO UMC.

Ponadto przeszukano bibliografię badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Wyszukiwanie przeprowadzono 29 maja 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków. W przypadku niezgodności, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukanie zostało przeprowadzone dnia 12.07.2023 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy głównej wnioskodawcy włączono:

- 3 badania pierwotne:
 - a. CL301 (publikacje: Imel 2019, Padidela 2021): badanie RCT fazy III, otwarte, porównujące BUR z TK u chorych w wieku od 1 do ≤12 r.ż.;
 - b. CL201 (publikacje: Carpenter 2018, Linglart 2022, dane z raportów rejestracyjnych EMA): badanie RCT fazy II, otwarte, porównujące BUR podawany co 2 tyg. (Q2W) vs podawany co 4 tyg. (Q4W) u chorych w wieku od 5 do ≤12 r.ż.;
 - c. CL205 (publikacja Whyte 2019, dane z raportów rejestracyjnych EMA): badanie jednoramienne fazy II oceniające działanie BUR u chorych w wieku od 1 do <5 r.ż.;
- 6 badań obserwacyjnych:
 - a. Ewert 2023 – jednoramienne badanie obserwacyjne, prospektywne, z okresem obserwacji 12 mies., liczba pacjentów 93 (<18 lat);

- b. Walker 2023 – jednoramienne badanie obserwacyjne, retrospektywne, z okresem leczenia (mediana): 3,3 (2,6; 3,7) lat, liczba pacjentów 55 (<18 lat);
 - c. Brener 2022 – kohortowe badanie obserwacyjne, prospektywne, z okresem obserwacji 3 lata, liczba pacjentów leczonych BUR 10 (4,3-15 lat);
 - d. Ertl 2022 – kohortowe badanie obserwacyjne, prospektywne, z okresem obserwacji 12 mies., liczba pacjentów leczonych BUR 23 (1,9-15,6 lat);
 - e. Gadion 2022 – dwuramienne badanie obserwacyjne, retrospektywne, z okresem obserwacji 12 mies., liczba pacjentów leczonych BUR 33 (w tym TK → BUR: 19) oraz TK 38 (<18 lat);
 - f. Paloian 2022 – jednoramienne badanie obserwacyjne, retrospektywne, z okresem obserwacji 24 mies., liczba pacjentów 12 (1 chory 18 lat, pozostali 1-17 lat);
- 5 opisów przypadków stosowania BUR u młodzieży w wieku 13-17 lat (łącznie 17 pacjentów): Baradhi 2022, Jurca 2022, Martín Ramos 2020, Mindler 2022, Boot 2019 (w postaci abstraktu konferencyjnego).

Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny opracowany przez kanadyjską agencję CADTH w roku 2020.

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z informacją wskazaną przez wnioskodawcę, badanie CL301 stanowi podstawę analizy klinicznej dla populacji dzieci w wieku 1-12 lat (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej w ramach programu lekowego², prezentacja wyników porównania ze wskazanym komparatorem). Uwzględnione opisy przypadków i badania obserwacyjne uzupełniają dane dla populacji młodzieży w wieku 13-17 lat. Natomiast badanie CL201, w którym porównywano różne dawkowanie burosumabu, jednoramienne badanie CL205 oraz badania obserwacyjne stanowią uzupełnienie analizy (brak porównania z komparatorem).

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach niniejszego opracowania odstąpiono od pełnej prezentacji wyników badania CL201 oraz CL205. Przy czym, ze względu na fakt, iż w badaniach CL201 i CL205 zaprezentowano wyniki długookresowe tj. dla 160 tyg. obserwacji (maksymalny okres obserwacji dostępny w badaniach), do wyników dotyczących powyższego okresu raportowanych w zakresie głównych punktów końcowych odniesiono się w komentarzu do AKL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę randomizowanego badania CL301 bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo burosumabu (BUR) i terapii konwencjonalnej (TK) stosowanego w populacji w wieku od 1 do ≤12 r.ż.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badania CL301 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CL301 (Imel 2019, Padidela 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Ultragenyx Pharmaceutical i Kyowa Kirin International	<u>Typ badania:</u> wielośrodkowe, międzynarodowe, RCT III fazy, otwarte <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencje:</u> BUR vs TK (fosfor + aktywna witamina D) <u>Dawkowanie:</u> - BUR: dawce początkowej 0,8 mg/kg Q2W, dawkę zwiększano do max. 1,2 mg/kg Q2W na podstawie stężenia fosforu*; - TK: Doustny fosfor: 20-60 mg/kg na dobę w 3.-5. dawkach; Witamina D (1-3 razy dziennie):	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - 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 <ULN dopasowanej do wieku; - 25(OH)D w surowicy >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	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana stopnia ciężkości krzywicy wg RSS - odpowiedź na leczenie wg RGI-C (RGI-C ≥ 2) - zmiana wysokości - zmiana tempa wzrostu - zmiana stężenia fosforu - zmiana stężenia TmP/GFR - zmiana stężenia 1,25(OH) ₂ D - zmiana stężenia ALP - mobilność wg 6MWT

²radiologicznie potwierdzona choroba kości (RSS ≥2)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • alfafalcydol:40-60 ng/kg dziennie lub • kalcytriol 20–30 ng/kg dziennie. <p><u>Okres obserwacji:</u> 64 tyg.</p>	<p>czasie ≥ 6 mies. (dla dzieci < 3 lat) na 7 dni przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> - dostęp do wcześniejszej dokumentacji medycznej w celu gromadzenia danych m.in. dotyczących historii choroby; <p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyn k 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 leuproreliny, 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: - 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=$2,5 \times$ ULN); - stosowanie leków hamujących PTH (np. cynakalcet, kalcymimetyki) w czasie 2 mies. przed wizytą kwalifikacyjną; <p><u>Liczba pacjentów:</u> BUR: 29 TK: 32</p> <p><u>Utrata chorych z badania:</u> brak pacjentów utraconych</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku wg PROMIS - zmiana wyniku wg SF-10 - bezpieczeństwo

* Dawkę zwiększono 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 $\leq 0,5$ mg/dl od wartości początkowej oraz 3) chory nie opuścił dawki leki, która może odpowiadać za obniżenie stężenia fosforu w surowicy.

Skróty: ALP – fosfataza a kaliczna; BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; Q2W – podanie co 2 tyg.; PTH – parathormon; RGI-C – ang. Radiographic Global Impression of Change; RSS – skala ciężkości krzywicy (ang. *Rickets Severity Score*)

W poniższych tabelach zaprezentowano opisy punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 12. Charakterystyka skal stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.6.2.1.)

Kwestionariusz	Opis	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena krzywicy			
RGI-C	Specjalna wersja skali RGI-C (ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i>) została opracowana dla XLH w celu oceny zmian w nieprawidłowościach związanych z krzywicą w obrębie nadgarstka, kolan oraz związanych ze szpotawością/koślawością kości udowej, piszczelowej i strzałkowej. Ta wersja skali	Zmiana dodatnia (wzrost wyn ku) świadczy o poprawie krzywicy. Zmiana ujemna (redukcja wyniku) świadczy o pogorszeniu krzywicy.	Skala RGI-C jest istotnie skorelowana z klinicznymi cechami hipofosfatemii oraz skalą RSS [CADTH 2020].

Kwestionariusz	Opis	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	została wykorzystana w badaniach klinicznych dla burosumabu jako dodatkowa skala obok RSS. 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).		Skala ta została określona jako odpowiednie narzędzie do wykazania skuteczności klinicznej u dzieci z XLH [CADTH 2020]. Nie zidentyfikowano minimalnej istotnej różnicy klinicznej (MCID) dla tej skali [CADTH 2020].
RSS	Skala ciężkości krzywicy (ang. <i>Rickets Severity Score</i> , 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. W skali RSS przypisuje się łączny wynik w zakresie od 0 (brak krzywicy) do 10 (ciężka krzywica) na podstawie sumy uzyskanych wyników.	Im wyższy całkowity wynik wg RSS tym cięższa krzywica. RSS=1,5 jest określany jako łagodna postać krzywicy [CADTH 2020]. Zmiana ujemna (redukcja wyniku) świadczy o poprawie krzywicy. Zmiana dodatnia (wzrost wyniku) świadczy o pogorszeniu krzywicy.	Wysoka zewnętrzna i wewnętrzna wiarygodność. Skala RSS jest istotnie skorelowana z klinicznymi cechami hipofosfatemii [CADTH 2020]. Skala ta została określona jako odpowiednie narzędzie do wykazania skuteczności klinicznej u dzieci z HLX [CADTH 2020]. Nie zidentyfikowano minimalnej istotnej różnicy klinicznej (MCID) dla tej skali [CADTH 2020].
Ocena mobilności			
6MWT	6MWT jest testem samodzielnym, wykonywanym w celu określenia dystansu jaki chory może przejść po płaskim, twardym podłożu w czasie 6 minut.	Im wyższy odsetek (uzyskiwany wynik względem wartości przewidywanych dla populacji normalnej) tym wyższa skuteczność leczenia. Zmiana dodatnia świadczy o skuteczności leczenia.	U dzieci z XLH główne objawy kliniczne obejmują deformację kończyn dolnych, zmniejszenie tempa wzrostu oraz nieprawidłowy chód [Haffner 2019]. W związku z powyższym punkty końcowe związane ze wzrostem, tempem wzrostu oraz mobilnością należy uznać za istotne klinicznie. MCID została oszacowana dla hipofosfatazji (31 m u dzieci i dorosłych, 43 m dla młodzieży) [CADTH 2020].
Ocena jakości życia			
PROMIS	PROMIS to skala służąca do oceny zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego. 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. 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. 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. Domena oceniająca zmęczenie składa się z 8 pozycji oceniających częstość występowania zmęczenia w 5-	Wyższy wynik 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. Wyższe wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej funkcjonowanie fizyczne: mobilność wskazuje na lepszą mobilność, wzrost wyniku świadczy o poprawie mobilności. Wyższy wynik wg PROMIS w domenie oceniającej zmęczenie wskazuje na wyższy poziom zmęczenia, redukcja wyniku świadczy	Za zmianę istotną klinicznie uznaje się wartość MCID=3 [Padidela 2021].

Kwestionariusz	Opis	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	stopniowej skali: nigdy, prawie nigdy, czasami, często i prawie zawsze.	o poprawie w zakresie zmęczenia.	
SF-10	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. Każde pytanie ma 5 możliwych odpowiedzi: doskonała, bardzo dobra, dobra, dostateczna, zła. Ocenia się okres 4 ostatnich tygodni. W oparciu o uzyskane odpowiedzi autorzy badania przedstawili łączny wynik dotyczący zdrowia psychicznego (PHS-10) oraz łączny wyn k dotyczący zdrowia psychospołecznego (PSS-10).	Wyższy wynik wg SF-10 świadczy o wyższej jakości życia. Zmiana dodatnia będzie oznaczać wzrost jakości życia chorego.	-

Skróty: MCID – minimalna istotna różnica kliniczna

Opisy pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.6.2.1. AKL wnioskodawcy, str. 38. Charakterystyki pozostałych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy wraz z oceną jakości badań znajdują się w załączniku 11.8 AKL wnioskodawcy, str. 190.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą odpowiednich skal. Badanie CL301 oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Wnioskodawca ocenił, że ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji jest wysokie (badanie otwarte), zaś ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych jest niejasne, ze względu na niektóre uwzględnione punkty końcowe, które mogą być oceniane subiektywnie (np. jakość życia, zdarzenia niepożądane), wnioskodawca podkreśla jednak, że pierwszorzędowe punkty końcowe, tj. ocena krzywicy, były oceniane przez niezależnych radiologów, którzy nie mieli żadnych informacji o pacjentach, przebiegu leczenia ani czasie wykonania radiogramów. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy. Wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka dla badania CL301 wg Cochrane – ocena wnioskodawcy

Domena	CL301
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)	Niskie ryzyko błędu

Ocenę jakości badań obserwacyjnych z grupą kontrolną przeprowadzono w skali NOS, a badań jednoramiennych w skali NICE. Badania jednoramiennie uzyskały następujące oceny w skali NICE: Ewert 2023 7/8, Walker 2023 6/8 oraz Paloian 2022 4/8. Wyniki oceny w skali NOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena badań w skali NOS w wersji dla badań kohortowych – ocena wnioskodawcy

Domena	Brener 2022	Ertl 2022	Gadion 2022
Dobór próby	****	****	****
Porównywalność	*	*	*
Punkt końcowy	*	**	**

Ocena jakości pozostałych badań znajduje się w załączniku 11.8 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 8):

- *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.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczona liczebność populacji badania CL301 (29 pacjentów w ramieniu BUR i 32 w ramieniu terapii konwencjonalnej), przy czym należy pokreślić, iż XLH posiada status choroby rzadkiej. Jednocześnie wnioskodawca uzupełnił dane o wyniki badań jednoramiennych i obserwacyjnych, w tym opisy przypadków.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy):**

- *W badaniach klinicznych dla populacji pediatrycznej (badanie CL301, CL201, CL205) nie uczestniczyli chorzy w wieku 13-17 lat. Jednakże do analizy włączono opisy 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].*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dostępne są dane dotyczące jakości życia pacjentów stosujących burosumab, pochodzą one jednak z krótkich okresów obserwacji i nie pozwalają na wnioskowanie o wielkości efektu i znaczeniu klinicznym w zakresie poprawy jakości życia.
- W opublikowanych dotychczas badaniach (najdłuższe okresy obserwacji ok. 3 lat) brak jest długoterminowych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu oraz wpływu na odległe powikłania XLH.
- W literaturze brak jest danych dotyczących minimalnej klinicznie istotnej różnicy w zakresie oceny krzywicy z wykorzystaniem skal RGI-C i RSS oraz oceny parametrów biochemicznych (np. poziomu fosforanów). Zwrócono na to również uwagę w opracowaniach NICE 2018, CADTH 2020 i PBAC 2022.

Jednocześnie należy zauważyć, iż w ramach prezentacji wyników dotyczących powyższych punktów końcowych wnioskodawca nie odniósł do istotności klinicznej raportowanych różnic.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki randomizowanego badania CL301, bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii tj. burosumabu z wybranym komparatorem w populacji chorych z XLH w wieku od 1 do ≤ 12 r.ż.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono **pogrubioną czcionką**.

Wyniki jednoramiennych badań CL201 oraz CL205 przedstawiono w następujących rozdziałach AKL wnioskodawcy: 4.2. str. 79 – skuteczność, 5.2. str. 139 i 5.3. str. 142 – bezpieczeństwo.

Ponadto, skrótowo przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych Ewert 2023, Walker 2023, Brener 2022, Ertl 2022, Gadion 2022, Paloian 2022 oraz opisy przypadków – badania Baradhi 2022, Jurca 2022, Mindler 2022 i Martín Ramos 2020, ab. konf. Boot 2019 dodatkowo uwzględnione w analizie wnioskodawcy dla populacji pacjentów wieku 13-17 lat. Obszerne omówienie ich wyników znajduje się w AKL wnioskodawcy: skuteczność rozdz. 4.3. – 4.5. str. 92 oraz bezpieczeństwo w rozdz. 5.4. – 5.2 str. 147.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja chorych z XLH w wieku od 1 do ≤12 r.ż.

- Badanie CL301

W badaniu CL301 spektrum nieprawidłowości związanych z krzywicą oceniano radiologicznie przy pomocy dwóch skal – RGI-C i RSS (opis skal patrz rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była średnia zmiana całkowitego wyniku RGI-C w 40. tygodniu leczenia względem wartości początkowych.

W 40. tygodniu obserwacji odnotowano IS większą poprawę radiologiczną krzywicy u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK we wszystkich punktach końcowych związanych z oceną radiologiczną w skali RGI-C, jak i w skali RSS. Wyniki te utrzymywały się w 64. tygodniu obserwacji. Średnia zmiana całkowitego wyniku w 64. tygodniu obserwacji wg skali RGI-C wyniosła 1,0 pkt (95%CI: 0,7; 1,3), natomiast całkowitego wyniku w skali RSS wyniosła -1,2 pkt (95%CI: -1,6; -0,8). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Ocena radiologiczna zmian krzywicy w skalach RGI-C i RSS [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LSM (SE)		LSMD (95% CI), p
		BUR N=29	TK N=32	
Całkowity wynik wg RGI-C [pkt]	40 tyg.	1,9 (0,1)	0,8 (0,1)	1,1 (0,8; 1,5), p <0,0001
	64 tyg.	2,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,7; 1,3), p <0,0001
RGI-C – ocena kolan [pkt]	40 tyg.	1,8 (0,1)	0,7 (0,1)	1,1 (0,8; 1,4), p <0,0001
	64 tyg.	2,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,7; 1,3), p <0,0001
RGI-C – ocena nadgarstków [pkt]	40 tyg.	2,1 (0,1)	0,8 (0,2)	1,3 (0,9; 1,7), p <0,0001
	64 tyg.	2,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,2 (0,8; 1,5), p <0,0001
RGI-C – zniekształcenie kończyny dolnej [pkt]	64 tyg.	1,3 (0,2)	0,3 (0,1)	1,0 (0,6; 1,4), p <0,0001
Całkowity wynik wg RSS [pkt]	40 tyg.	-2,0 (0,1)	-0,7 (0,1)	-1,3 (-1,7; -0,9), p <0,0001
	64 tyg.	-2,2 (0,1)	-1,0 (0,2)	-1,2 (-1,6; -0,8), p <0,0001
RSS – ocena kolan [pkt]	40 tyg.	-1,1 (0,1)	-0,4 (0,1)	-0,7 (-0,9; -0,5), p <0,0001
	64 tyg.	-1,1 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,6 (-0,8; -0,4), p <0,0001
RSS – ocena nadgarstków [pkt]	40 tyg.	-1,0 (0,1)	-0,3 (0,1)	-0,7 (-1,0; -0,4), p <0,0001
	64 tyg.	-1,1 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,7 (-0,9; -0,4), p <0,0001

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

Skala RSS – zmiana ujemna względem wartości początkowych oznacza poprawę krzywicy.

Skróty: BUR – burosumab; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); RGI-C – ang. Radiographic Global Impression of Change; RSS – skala ciężkości krzywicy (ang. Rickets Severity Score); TK – terapia konwencjonalna

Odpowiedź na leczenie wg RGI-C zdefiniowano jako całkowity wynik RGI-C ≥ 2 . Odpowiedź na leczenie występowała IS częściej wśród pacjentów w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK zarówno w 40. tyg. (72,4% vs 6,3%), jak i w 64. tyg. obserwacji (86,2% vs 18,8%).

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg RGI-C [Imel 2019]

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

Skróty: BUR – burosumab; OR – iloraz szans; RGI-C – ang. Radiographic Global Impression of Change; TK – terapia konwencjonalna

W 64. tygodniu obserwacji długość w pozycji leżącej lub wzrost w pozycji stojącej IS wzrosły względem wartości początkowych w przypadku stosowania BUR vs TK (LSMD = 0,14, 95% CI: 0,0; 0,29).

Tabela 17. Zmiana długości w pozycji leżącej lub wzrostu w pozycji stojącej względem wartości początkowych [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LSM (SE)		LSMD (95% CI), p
		BUR N=29	TK N=32	
Zmiana długości w pozycji leżącej lub wysokości w pozycji stojącej, wskaźnik z-score*	64 tyg.	0,17 (0,07)	0,02 (0,04)	0,14 (0,0; 0,29), p=0,0490

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

Skróty: CI – przedział ufności; BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); SE – błąd standardowy

W 40. i 64. tygodniu obserwacji obserwowano zmianę tempa wzrostu względem wartości początkowych. W 40. tyg. tempo wzrostu było większe niż w 64. tyg. IS większą średnią zmianę wskaźnika z-score dla tempa wzrostu między badanymi grupami odnotowano w 64. tyg. obserwacji (MD=1,09, 95% CI: b/d).

Tabela 18. Zmiana tempa wzrostu [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	BUR		TK		MD* (95% CI), p
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	
Tempo wzrostu, wskaźnik z-score [^]	wartość początkowa	22	-1,37 (0,28)	22	-0,96 (0,29)	-0,41 (b/d), b/d
	40 tyg.		0,53 (0,38)		-0,37 (0,28)	0,9 (b/d), b/d
	64 tyg.		0,34 (0,31)		-0,75 (0,19)	1,09 (b/d), p= 0,0047
Tempo wzrostu [cm/rok]	wartość początkowa	26	6,52 (0,79)	26	6,40 (0,47)	b/d
	40 tyg.		7,03 (0,40)		6,27 (0,26)	b/d
	64 tyg.		6,65 (0,29)		5,94 (0,22)	b/d

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

* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych z badania

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; MD – różnica średnich (ang. mean difference); b/d – brak danych; CI – przedział ufności

Wzrost stężenia fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D oraz wartości wskaźnika TmP/GFR świadczy o skuteczności leczenia. W 40. i 64. tyg. obserwacji odnotowano IS wzrost stężenia fosforu (LSMD odpowiednio 0,23 i 0,22 dla zmiany stężenia wyrażonej w mmol/l) i wzrost wartości wskaźnika TmP/GFR (LSMD odpowiednio 0,43 i 0,4 dla zmiany wartości wskaźnika TmP/GFR wyrażonej w mmol/l) w grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy TK. W 40. i 64. tyg. odnotowano większy wzrost stężenia 1,25(OH)₂D w grupie BUR w porównaniu do TK, nie podano informacji o IS. Stężenie 25(OH)D w 40. tyg. spadło w grupie BUR bardziej niż w grupie TK, natomiast w 64. tyg. wzrosło w obu grupach, w grupie BUR mniej w porównaniu do grupy TK, nie podano informacji o IS.

Tabela 19. Zmiana parametrów biochemicznych związanych z metabolizmem kości i homeostazą fosforanów [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	BUR		TK		LSMD** (95% CI), p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mmol/l]	40 tyg.	29	0,29 (0,03)	32	0,06 (0,02)	0,23 (b/d), p <0,0001
	64 tyg.		0,29 (0,03)		0,07 (0,02)	0,22 (b/d), p <0,0001
Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	40 tyg.		0,92 (0,08)		0,20 (0,06)	0,72 (b/d), p <0,0001
	64 tyg.		0,91 (0,08)		0,21 (0,06)	0,7 (b/d), p <0,0001
Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR* [mmol/l]	40 tyg.	b/d	0,38 (0,04)	b/d	-0,05 (0,02)	0,43 (b/d), p <0,0001
	64 tyg.		0,37 (0,04)		-0,03 (0,02)	0,4 (b/d), p <0,0001
	40 tyg.		1,19 (0,11)		-0,16 (0,05)	1,35 (b/d), p <0,0001

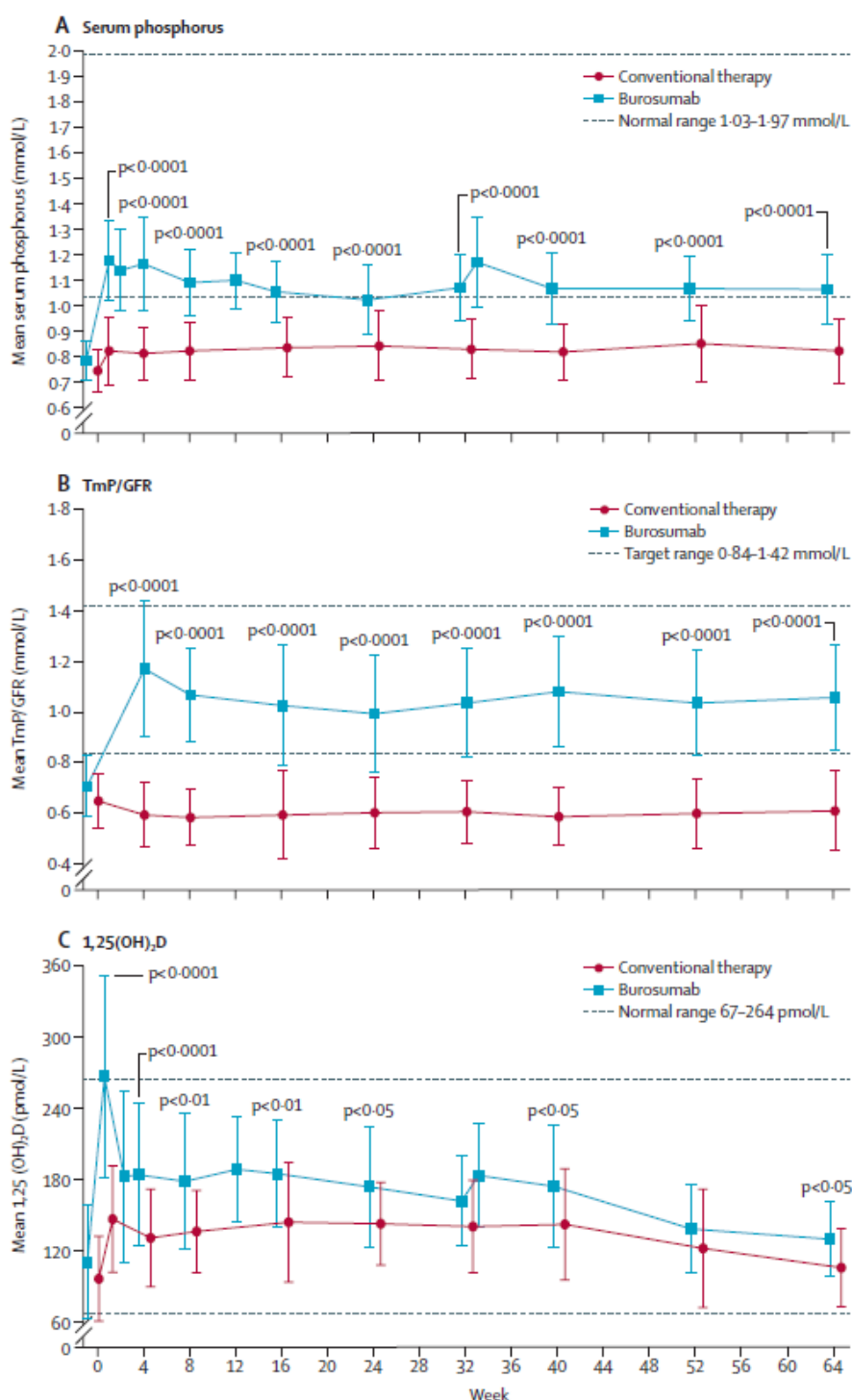
Punkt końcowy	Okres obserwacji	BUR		TK		LSMD** (95% CI), p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR* [mg/dl]	64 tyg.		1,16 (0,13)		-0,09 (0,07)	1,25 (b/d), p <0,0001
Zmiana stężenia 1,25(OH)2D [pmol/l]	40 tyg.	29	71 (9)	32	45 (9)	26 (b/d), b/d
	64 tyg.		24 (5)		3 (7)	21 (b/d), b/d
Zmiana stężenia 1,25(OH)2D [pg/ml]	40 tyg.		30 (4)		18 (4)	12 (b/d), b/d
	64 tyg.		10 (2)		1 (3)	9 (b/d), b/d
Zmiana stężenia 25(OH)D*** [nmol/l]	40 tyg.	29	-7,45 (4,48)	32	-2,05 (3,85)	-5,4 (b/d), b/d
	64 tyg.		1,10 (7,03)		2,50 (4,85)	-1,4 (b/d), b/d
Zmiana stężenia 25(OH)D [ng/ml]	40 tyg.		-2,98 (1,79)		-0,82 (1,54)	b/d
	64 tyg.		0,44 (2,81)		1,00 (1,94)	b/d

* 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.

** obliczone przez wnioskodawcę

*** wartości parametrów to średnia (SE)

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); SE – błąd standardowy; CI – przedział ufności



Wykres 1. Średnie stężenia fosforu, wskaźnika TmP/GFR i 1,25(OH)₂D w czasie [Imel 2019], dane wyrażone jako średnia (SD); 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.

W 16 tyg. badania obserwowano IS spadek stężenia ALP u pacjentów stosujących BUR w porównaniu z TK, średnia procentowa zmiana względem wartości początkowych w grupie BUR wyniosła -18% (SD=11), a w grupie TK 0% (SD=21), $p<0,0001$. Zarówno w 40., jak i 64. tyg. obserwacji średnie procentowe zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej było IS większe na korzyść grupy BUR w porównaniu do TK (MD odpowiednio -17% i -28%).

Tabela 20. Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD* (95% CI), p
		BUR N=29	TK N=32	
Procentowa zmiana stężenie fosfatazy [%]	40 tyg.	-24 (14)	-7 (17)	-17 (b/d), p <0,0001
	64 tyg.	-33 (13)	-5 (21)	-28 (b/d), p <0,0001

* obliczone przez wnioskodawcę

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna; BUR – burosumab; MD – różnica średnich (ang. mean difference); TK – terapia konwencjonalna; CI – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Mobilność wg 6MWT

Do oceny mobilności u pacjentów ≥ 5 lat wykorzystano 6-minutowy test marszowy (6MWT, opis – patrz Tabela 12. Charakterystyka skal stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.6.2.1.). W badaniu mobilność raportowano jako odsetek dystansu względem wartości przewidywanych dla populacji zdrowej, dostosowanych do wieku i płci.

Początkowo średni odsetek przewidywanego dystansu dla populacji zdrowej wyniósł 76% (SD=15) w grupie stosującej BUR oraz 65% (SD=12) w grupie stosującej TK. Początkowe różnice między grupami dopasowano za pomocą modelu GEE³, w 64. tyg. obserwacji odnotowano IS większą poprawę mobilności u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK (LSMD=7, 95%CI: 0,01; 14,52).

Tabela 21. Wyniki oceny mobilności wg 6MWT [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LSM (SE)		LSMD (95%CI), p
		BUR N=13	TK N=20	
Procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji zdrowej wg 6MWT [%]	64 tyg.	9 (2)	2 (3)	7 (0,01; 14,52), p=0,0496

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); CI – przedział ufności; SE – błąd standardowy

Ocena bólu i funkcjonowania

Do oceny bólu, funkcjonowania i zmęczenia wykorzystano kwestionariusz PROMIS uzupełniany przez dziecko lub rodzica/opiekuna. Ocenę przeprowadzono u 15 (51,7%) pacjentów w grupie BUR oraz u 20 (62,5%) pacjentów w grupie TK. Wyższy wynik w domenie wskazuje na większe trudności w codziennym funkcjonowaniu chorego, redukcja wyniku na poprawę funkcjonowania; minimalna klinicznie istotna zmiana (MCID) wynosi 3.

W domenie oceniającej ból odnotowano istotną statystycznie zmianę w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK (LSMD=-5,02 (95% CI: -9,29; -0,75), p=0,0212). Różnica była istotna klinicznie.

Tabela 22. Zmiana wyniku wg kwestionariusza PROMIS [Padidela 2021]

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

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); CI – przedział ufności; SE – błąd standardowy

³ Model GEE (ang. *generalized estimating equation*) – model równania szacunku uogólnionego, stosowany w przypadku powtarzanych pomiarów do oceny zmiany wyników w czasie. Model GEE obejmował grupę leczoną, wizytę badawczą, interakcję między grupą leczoną a wizytą badawczą oraz wyjściowy współczynnik stratyfikacji wieku jako zmienne niezależne, z wyjściowym całkowitym wynikiem RSS jako ciągłą współzmienną [CADTH 2020].

Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-10

W badaniu CL301 wykorzystano kwestionariusz SF-10 w wersji dedykowanej dzieciom. Poniżej przedstawiono zmiany w wynikach oceny zdrowia psychicznego (PHS-10) i psychospołecznego (PPS-10). Wyższy wynik świadczy o wyższej jakości życia.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 23. Ocena jakości życia - zmiana wyniku kwestionariusza SF-10 [Padidela 2021]

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

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); SE – błąd standardowy; IS – istotność statystyczna

Populacja pacjentów w wieku 1-18 lat – badania obserwacyjne (wybrane punkty końcowe)

- Ewert 2023

W jednoramiennym, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, w którym brało udział 93 pacjentów w wieku poniżej 18 lat, mediana stężenia fosforu uległa utrzymującej się poprawie (wzrost), a ALP ulegała redukcji (poprawie) w czasie stosowania BUR. W 12 mies. okresie obserwacji mediana wskaźnika z-score dla stężenia ALP 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) (dane dla ALP przedstawiono w tabeli).

Tabela 24. Zmiana stężenia ALP i wskaźnika z-score dla stężenia ALP

Punkt końcowy	W momencie rozpoczęcia leczenia BUR		6 mies. leczenia BUR		12 mies. leczenia BUR	
	Chorzy <12 r.ż. n=65	Chorzy ≥12 r.ż. n=28	Chorzy <12 r.ż. n=65	Chorzy ≥12 r.ż. n=28	Chorzy <12 r.ż. n=65	Chorzy ≥12 r.ż. n=28
Stężenie ALP, mediana (IQR) [U/l]	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)	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 różnią się istotnie statystycznie od wartości dla innych punktów czasowych.

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna; BUR – burosumab; IQR – rozstęp kwartylny

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.3, strona 92.

- Walker 2023

W jednoramiennym, retrospektywnym badaniu, do którego włączono 55 pacjentów <18 r.ż., w czasie stosowania BUR (mediana 3,3 lat) prawidłowy poziom fosforanów odnotowano u 49% pacjentów. Jednocześnie taki sam odsetek pacjentów miał obniżony poziom fosforanów. 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) (dane nieprzedstawione w tabeli).

Jednocześnie w badaniu odnotowano IS poprawę stężenia ALP (Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej).

Tabela 25. Stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP)

Punkt końcowy	Przed rozpoczęciem leczenia BUR	W czasie leczenia BUR – ostatnia ocena kliniczna	p
Stężenie ALP [U/l]	329	209	p<0,01

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna; BUR – burosumab

Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4, strona 98.

- Brener 2022

W prospektywnym, kohortowym badaniu Brener, w którym udział wzięło 10 pacjentów pediatrycznych po roku stosowania BUR zaobserwowano IS poprawę krzywicy w ocenie radiologicznej w skali RSS. Efekt utrzymywał się w 3. roku obserwacji, nie odnotowano różnicy między 1. a 3. rokiem stosowania leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki oceny radiologicznej krzywicy w skali RSS

Punkt końcowy	Wartości początkowe	BUR	
		1 rok obserwacji, wartość p*	3 rok obserwacji, wartość p**
RSS, mediana (zakres)	3 (1-3)	0 (0-1), p<0,001	0 (0), p=0,952

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

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

Skróty: BUR – burosumab; RSS – skala ciężkości krzywicy (ang. Rickets Severity Score)

Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.1, strona 104.

- Ertl 2022

W prospektywnym, kohortowym badaniu ERTL 2023, do którego włączono 23 pacjentów pediatrycznych w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. 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 większości pacjentów stężenie ALP uległo normalizacji po 12 mies. stosowania BUR (dane przedstawione w tabeli).

Tabela 27. Stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP)

Punkt końcowy	Przed rozpoczęciem leczenia BUR			Po 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]	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

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna; BUR – burosumab

Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2, strona 107.

- Gadion 2022

W dwuramiennym, retrospektywnym badaniu, w którym porównywano BUR do TK nie odnotowano IS różnic w stężeniu ALP w grupie BUR w porównaniu do grupy TK w populacji całkowitej badania. Natomiast przeprowadzona analiza, uwzględniająca subpopulację pacjentów w grupie BUR, która stosowała wcześniej TK przez co najmniej rok (19 pacjentów), wykazała IS różnice stężeń ALP między grupami.

Tabela 28. Stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP)

Punkt końcowy	BUR		TK		p
	N	średnia (SD) [IU/l]	N	średnia (SD) [IU/l]	
ALP	Populacja całkowita				
	33	339,8 (125,7)	38	385,8 (147,7)	p=0,17
	Populacja pacjentów leczonych ≥1 rok TK i BUR				
	19	297,8 (100,2)	19	451,0 (147,2)	p<0,0001

Skróty: ALP – fosfataza alkaliczna; BUR – burosumab; TK – terapia konwencjonalna; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.3, strona 112.

- Paloian 2022

W badaniu Paloian 2022 odnotowano IS dodatnią zmianę stężenia fosforanów (0,9 mg/dl) pod wpływem BUR w 12 miesiącu obserwacji, względem wartości początkowych. W analizowanej populacji średni wynik RSS przed rozpoczęciem stosowania BUR wynosił 3. Po rozpoczęciu leczenia średni wynik RSS na podstawie pierwszego radiogramu wyniósł 2,1, średni wynik na podstawie najbardziej aktualnego radiogramu wyniósł 1,4. Odnotowano IS poprawę krzywicy na podstawie oceny radiologicznej w skali RSS.

Tabela 29. Zmiana oceny radiologicznej w skali RSS kończyn dolnych u pacjentów stosujących BUR

Punkt końcowy	Okres obserwacji	BUR	
		N	Średnia zmiana wyniku RSS na podstawie najaktualniejszego radiogramu po zastosowaniu BUR względem wartości początkowej [pkt]*, p**
Wynik wg RSS kończyn dolnych	b/d [^]	12	-1,6, p<0,001

[^] W publikacji podano, iż wyjściowe radiogramy uzyskano w czasie 1 roku przed rozpoczęciem stosowania BUR, natomiast po rozpoczęciu leczenia BUR uzyskano co najmniej 2 zestawy radiogramów.

* obliczone przez wnioskodawcę

** podane przez autorów publikacji

Skróty: BUR – burosumab; RSS – skala ciężkości krzywicy (ang. Rickets Severity Score); b/d – brak danych

Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4, strona 114.

Opisy przypadków pacjentów w wieku 13-17 lat

W związku z nieodnalezieniem badań klinicznych dla populacji pacjentów w wieku 13-17 lat, do analizy włączono 3 opisy przypadków i 2 serie przypadków młodzieży leczonej burosumabem.

Baradhi 2022 – mężczyzna 14 lat

Opisano typowy przebieg dziecięcej postaci XLH, z nadczynnością przytarczyc i nefrokalcynozą oraz podwyższonym ciśnieniem krwi. Początkowe leczenie polegało na doustnej suplementacji fosforu i kalcytriolu, następnie zwiększono dawkę kalcytriolu i dołączono suplementację cytrynianem, następnie dodano cholekalcyferol. Obserwowano utrzymujące się nadciśnienie, wprowadzono leczenie lizynoprylem. Pacjent przyjmował >15 tabletek dziennie, doświadczał znacznego obciążenia chorobą i obniżenia jakości życia. Po rozpoczęciu stosowania BUR (0,8 mg/kg s.c. Q2W, po tygodniowym okresie wyplukiwania – odstawienie wszystkich suplementów fosforu i wit. D) w ciągu 4 tyg. stężenie fosforu wzrosło i utrzymywało się w prawidłowym zakresie, podobnie jak prawidłowe stężenie wapnia. Jedynym dodatkowo przyjmowanym lekiem pozostał lizynopryl (1 tabletkę dziennie). Znacząco poprawiła się jakość życia pacjenta, poprawie uległy bóle mięśniowo-szkieletowe i poziom energii.

Jurca 2022 – kobieta 13 lat 6 mies.

Opisano objawy charakterystyczne dla XLH oraz początkowe klasyczne leczenie – suplementację fosforanu i kalcytriolu, które były stosowane niekonsekwentnie przez rok i przerwane z nieznanymi powodami. Po rocznym leczeniu BUR (po tygodniowym okresie wyplukiwania – odstawienie wszystkich suplementów fosforu i wit. D, początkowo 0,8 mg/kg s.c. Q2W, następnie 1,2 mg/kg) odnotowano normalizację stężenia fosforu oraz poprawę stężeń fosfatazy alkalicznej, wapnia, PTH, kalcytriolu, GFR.

Mindler 2022 – mężczyzna 15 lat 10 mies.

Opisano objawy charakterystyczne dla XLH. Leczenie konwencjonalne rozpoczęto w okresie niemowlęcym, które zmieniono na BUR (początkowo 0,4 mg/kg, po roku 0,6 mg/kg) ze względu na znaczne nasilenie objawów biochemicznych i radiologicznych krzywicy od początku okresu dojrzewania (13,5 lat). Pod wpływem leczenia BUR normalizacji uległy stężenia fosforanu i fosfatazy alkalicznej. Odnotowano poprawę parametrów laboratoryjnych i krzywicznych zmian nasadowych oraz dolegliwości bólowych kolan. Szpotawość i malrotacja kończyn dolnych pozostały niezmienione.

Martín Ramos 2020 (opis 3 przypadków) – kobieta 16 lat (potwierdzona mutacja PHEX), mężczyzna 13 lat (potwierdzona mutacja PHEX – hemizygota), kobieta 13 lat (potwierdzona mutacja PHEX – heterozygota)

Opis 3 pacjentów z hipofosfatemią bez aktywnych zmian radiologicznych krzywicy. Początkowa dawka burosumabu wyniosła 0,4 mg/kg a następnie 0,8 mg/kg dwa razy dziennie. Po zastosowaniu leku nastąpiła normalizacja fosforanów związana z większym wchłanianiem zwrotnym fosforanów w nerkach u wszystkich pacjentów. Nie wystąpiły nowe zmiany radiologiczne, wapnica nerek ani problemy z zębami. Nie wystąpiły nowe objawy wapnicy nerek po 1 roku leczenia burosumabem. Burosumab był dobrze tolerowany przez wszystkich

pacjentów i nie wykryto żadnych ciężkich działań niepożądanych. U mężczyzny 13 lat nastąpiła poprawa wzrostu (średnia zmiana +0,16), natomiast u kobiety 13 lat wzrost pozostał niezmienny (chora w wieku pokwitania).

Boot 2019 (abstrakt konferencyjny) – seria 11 przypadków, kobiety, średnia wieku 9,8 lat w momencie włączenia

Analiza obejmuje 11 kobiet biorących udział w badaniu CL201, u których rozwinęło się zrośnięcie płytek wzrostu w dystalnej części kości udowej i bliższej kości piszczelowej w czasie trwania badania. W 160 tyg. badania średni wiek chorych wyniósł 13,3 roku. U wszystkich pacjentek poziom fosforu w surowicy utrzymał się w zakresie dolnej granicy normy (3,2 mg/dl) przez cały okres badania. Raportowano również poprawę w zakresie średniego całkowitego wyniku RSS oraz średniego całkowitego wyniku RGI-C. Ponadto raportowano również poprawę średniego wskaźnika zniekształcenia kończyny dolnej. Co więcej 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 pacjentek miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- Badanie CL301

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu CL301.

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów stosujących BUR oraz u większości pacjentów stosujących terapię konwencjonalną (100% vs 84,4%, różnica IS). Odnotowano IS częstsze występowanie TEAE prawdopodobnie związanych lub związanych z leczeniem w grupie stosującej BUR vs TK (58,6% vs 21,9%). Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ciężkich TEAE. W żadnej z grup nie odnotowano TEAE prowadzących do zgonu, przerwania leczenia ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem.

Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu CL301 [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
		BUR N=29	TK N=32			
TEAE ogółem	64 tyg.	29 (100,0)	27 (84,4)	11,80 (0,62; 223,50)	0,16 (0,02; 0,29)	6 (3; 50)
TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia		4 (13,8)^	3 (9,4)^	1,55 (0,32; 7,58)	0,04 (-0,12; 0,21)	Nd
TEAE prowadzące do przerwania leczenia		0 (0,0)	0 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	nd
TEAE prawdopodobnie zw. lub zw. z leczeniem		17 (58,6)	7 (21,9)	5,06 (1,66; 15,47)	0,37 (0,14; 0,60)	2 (1; 7)
TEAE prowadzące do zgonu		0 (0,0)	0 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	nd
Ciężkie TEAE		3 (10,3)*	3 (9,4)**	1,12 (0,21; 6,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	Nd
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem		0 (0,0)	0 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	Nd

* kraniosynostoza, infekcja wirusowa i migrena

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

^ Jedyne bóle 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.

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

Skróty: BUR – burosumab; TEAE – zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia; AE – zdarzenia niepożądane; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane; TK – terapie konwencjonalna; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego; NO – niemożliwe do obliczenia

W badaniu obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) zdefiniowanych w protokole badania na podstawie informacji dotyczących bezpieczeństwa burosumabu. Do AESI zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hiperfosfatemię, mineralizację ektopową oraz zespół niespokojnych nóg.

Odnotowano IS częstsze występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK (51,7% vs 0%). Stwierdzono występowanie nadwrażliwości na leczenie w obu grupach,

różnice nie były IS. W żadnej z grup nie odnotowano występowania hiperfosfatemii, mineralizacji ektopowej ani zespołu niespokojnych nóg.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) w badaniu CL301 [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
		BUR N=29	TK N=32			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*	64 tyg.	15 (51,7)	0 (0,0)	15,54 (4,89; 49,45)	0,52 (0,33; 0,70)	1 (1; 3)
Nadwrażliwość**		11 (37,9)	6 (18,8)	2,65 (0,83; 8,47)	0,19 (-0,03; 0,41)	nd
Hiperfosfatemia		0 (0,0)	0 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	nd
Mineralizacja ektopowa		0 (0,0)	0 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	nd
Zespół niespokojnych nóg		0 (0,0)	0 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	nd

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

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

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapie konwencjonalna; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego; NO – niemożliwe do obliczenia

W badaniu odnotowywano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia. W grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK odnotowano IS częstsze występowanie: kaszlu (51,7% vs 18,8%), nieżyty nosa (24,1% vs 6,3%), biegunki (24,1% vs 6,3%), zaparc (17,2% vs 0,0%), próchnicy zębów (31,0% vs 6,3%), gorączki (55,2% vs 18,8%), rumienia w miejscu wstrzyknięcia (31,0% vs 0,0%), reakcji w miejscu wstrzyknięcia (24,1% vs 0,0%) oraz kontuzji (13,8% vs 0,0%). Dla pozostałych obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic między grupami. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
		BUR N=29	TK N=32			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zapalenie nosogardzieli	64 tyg.	11 (37,9)	14 (43,8)	0,79 (0,28; 2,19)	-0,06 (-0,30; 0,19)	nd
Ropień zęba		8 (27,6)	3 (9,4)	3,68 (0,87; 15,56)	0,18 (-0,01; 0,37)	nd
Grypa		4 (13,8)	6 (18,8)	0,69 (0,17; 2,75)	-0,05 (-0,23; 0,13)	nd
Zakażenia górnych dróg oddechowych		3 (10,3)	3 (9,4)	1,12 (0,21; 6,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	nd
Zaburzenia układu immunologicznego						
Alergia sezonowa	64 tyg.	4 (13,8)	2 (6,3)	2,40 (0,41; 14,21)	0,08 (-0,08; 0,23)	nd
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy	64 tyg.	10 (34,5)	6 (18,8)	2,28 (0,71; 7,37)	0,16 (-0,06; 0,38)	nd
Zaburzenia ucha i błędnika						
Ból ucha	64 tyg.	4 (13,8)	1 (3,1)	4,96 (0,52; 47,24)	0,11 (-0,03; 0,25)	nd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel	64 tyg.	15 (51,7)	6 (18,8)	4,64 (1,47; 14,64)	0,33 (0,10; 0,56)	3 (1; 10)
Nieżyt nosa		7 (24,1)	2 (6,3)	4,77 (0,90; 25,23)	0,18 (0,002; 0,36)	5 (2; 500)
Niedrożność nosa		5 (17,2)	1 (3,1)	6,46 (0,71; 59,00)	0,14 (-0,01; 0,29)	nd
Ból jamy ustnej i gardła		5 (17,2)	1 (3,1)	6,46 (0,71; 59,00)	0,14 (-0,01; 0,29)	nd
Astma		4 (13,8)	1 (3,1)	4,96 (0,52; 47,24)	0,11 (-0,03; 0,25)	nd
Zaburzenia żołądka i jelit						
Wymioty	64 tyg.	12 (41,4)	8 (25,0)	2,12 (0,71; 6,29)	0,16 (-0,07; 0,40)	nd
Biegunka		7 (24,1)	2 (6,3)	4,77 (0,90; 25,23)	0,18 (0,002; 0,36)	5 (2; 500)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
		BUR N=29	TK N=32			
Zaparcia		5 (17,2)	0 (0,0)	9,52 (1,55; 58,58)	0,17 (0,03; 0,32)	5 (3; 33)
Nudności		4 (13,8)	1 (3,1)	4,96 (0,52; 47,24)	0,11 (-0,03; 0,25)	nd
Ból w górnej części brzucha		3 (10,3)	3 (9,4)	1,12 (0,21; 6,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	nd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	64 tyg.	13 (44,8)	10 (31,3)	1,79 (0,63; 5,09)	0,14 (-0,11; 0,38)	nd
Ból kończyn		11 (37,9)	10 (31,3)	1,34 (0,47; 3,88)	0,07 (-0,17; 0,31)	nd
Próchnica zębów		9 (31,0)	2 (6,3)	6,75 (1,32; 34,57)	0,25 (0,06; 0,44)	4 (2; 16)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Gorączka	64 tyg.	16 (55,2)	6 (18,8)	5,33 (1,69; 16,85)	0,36 (0,14; 0,59)	2 (1; 7)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		9 (31,0)	0 (0,0)	11,33 (2,78; 46,17)	0,31 (0,14; 0,48)	3 (2; 7)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		7 (24,1)	0 (0,0)	10,35 (2,17; 49,44)	0,24 (0,08; 0,40)	4 (2; 12)
Wysypka		3 (10,3)	2 (6,3)	1,73 (0,27; 11,17)	0,04 (-0,10; 0,18)	nd
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia		3 (10,3)	0 (0,0)	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	nd
Świąd w miejscu wstrzyknięcia		3 (10,3)	0 (0,0)	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	nd
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia		3 (10,3)	0 (0,0)	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	nd
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
Obniżony poziom witaminy D	64 tyg.	6 (20,7)	1 (3,1)	8,09 (0,91; 71,87)	0,18 (0,02; 0,33)	5 (3; 50)
Niedobór witaminy D		5 (17,2)	1 (3,1)	6,46 (0,71; 59,00)	0,14 (-0,01; 0,29)	nd
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Kontuzja	64 tyg.	4 (13,8)	0 (0,0)	9,15 (1,22; 68,54)	0,14 (0,004; 0,27)	7 (3; 250)
Upadek		3 (10,3)	0 (0,0)	8,81 (0,88; 88,29)	0,10 (-0,02; 0,23)	nd

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapie konwencjonalna; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego

U części chorych leczonych BUR obserwowano wysokie stężenie fosforu we krwi, co może być związane z ryzykiem wystąpienia wysokiego stężenia wapnia w nerkach, co prowadzi do nefrokalcynozy.

U pacjentów z XLH zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia oraz parathormonu (PTH) podczas leczenia. Stwierdzono niewielkie zmiany stężenia wapnia, iPTH oraz wydalania wapnia podczas leczenia BUR w porównaniu do TK.

Na początku badania nefrokalcynozę stwierdzono u 5 pacjentów w grupie BUR oraz u 9 pacjentów w grupie TK.

W 64. tygodniu obserwacji u żadnego z chorych nie nastąpiło pogorszenie ani wystąpienie nefrokalcynozy *de novo*. U 3 pacjentów w grupie BUR oraz u 7 pacjentów w grupie TK stwierdzono poprawę nefrokalcynozy względem stanu z początku badania, różnica między grupami nie była IS.

Tabela 33. Ocena nefrokalcynozy [Imel 2019]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
		BUR	TK			
Pogorszenie lub wystąpienie <i>de novo</i> nefrokalcynozy	64 tyg.	0/29 (0,0)	0/32 (0,0)	NO	0,00 (-0,06; 0,06)	Nd
Poprawa nefrokalcynozy u chorych z nefrokalcynozą na początku badania		3/5 (60,0)	7/9 (77,8)	0,43 (0,04; 4,64)	-0,18 (-0,69; 0,33)	Nd

Skróty: BUR – burosumab; TK – terapie konwencjonalna; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego; NO – niemożliwe do obliczenia

- Badania obserwacyjne – Ewert 2023

Stwierdzono wystąpienie przemijającej hiperfosfatemii u 2 rodzeństwa (2,2%) leczonego w jednym ośrodku. Leczenie przerwano, po czym wznowiono po unormowaniu stężenia fosforu u pacjentów. Stwierdzono występowanie podwyższonego stężenia kalcytriolu u 3 pacjentów (3,2%), jednak nie wiązało się to z wystąpieniem innych działań niepożądanych.

Nie odnotowano IS zmian w stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w moczu oraz zmiana PTH. Stwierdzono łagodną, utrzymującą się nadczynność przytarczyc u 23% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie rozwinęła się hiperkalcemia (dane przedstawiono w tabeli).

Tabela 34. Zmiana stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w moczu oraz zmiana PTH

Punkt końcowy	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]	0,2 (0,1; 0,4)	0,42 (0,16; 0,74)	0,3 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4)	0,4 (0,2; 0,5)	0,1 (0,1; 0,6)
PTH – krotność GGN, mediana (IQR)	0,8 (0,5; 0,9)	0,7 (0,4; 1,1)	0,7 (0,5; 0,8)	0,9 (0,6; 1,4)	0,7 (0,4; 0,9)	0,7 (0,5; 1,2)

Skróty: BUR – burosumab; IQR – rozstęp kwartylny; U(Ca/Crea) – stężenie wapnia do kreatyniny w moczu; GGN – górna granica normy

- Badania obserwacyjne – Ertl 2022

Po 12 miesiącach leczenia nie stwierdzono znaczącej zmiany stężenia wapnia do kreatyniny w moczu ani zmiany stężenia wapnia w surowicy. Wartość mediany stężenia PTH wzrosła o 20 pg/ml w populacji całkowitej.

Tabela 35. Zmiana stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w moczu oraz zmiana stężenia wapnia i PTH w surowicy krwi

Punkt końcowy	Przed rozpoczęciem leczenia BUR			Po 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/Crea} [*] , mediana (min, max) [mmol/mmol]	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 [*] w surowicy, mediana (min, max) [mmol/l]	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]	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/Crea} [mmol/mmol]: 1-3 lat <1,4; 3-5 lat <1,1; 5-7 lat <0,8; >7 lat <0,7

Stężenie Ca: 2,2-2,7 mmol/l

Stężenie PTH: 18,5-88 pg/ml

Skróty: BUR – burosumab; PTH – parathormon; U(Ca/Crea) – stężenie wapnia do kreatyniny w moczu

- Badania obserwacyjne – Paloian 2022

Podczas badania odnotowano łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia BUR u 7 pacjentów. U jednego pacjenta z migreną w wywiadzie zgłoszono występowanie bólu głowy, po konsultacji z neurologiem uznano, że BUR prawdopodobnie nie był przyczyną. U jednego z pacjentów rozwinął się ropień zębowy, który skutecznie wyleczono. U żadnego z pacjentów nie wprowadzono zmian dawkowania BUR, żaden pacjent nie przerwał stosowania BUR ani nie wrócił do leczenia konwencjonalnego.

Po rozpoczęciu terapii BUR wydalanie wapnia nie zmieniło się istotnie, u żadnego z pacjentów w trakcie leczenia nie rozwinęła się nefrokalcynoza. U 4 pacjentów uprzednio leczonych terapią konwencjonalną rozwinęła się nadczynność przytarczyc, po leczeniu BUR stwierdzono poprawę stężenia PTH u wszystkich, u 3 nadczynność tarczycy ustąpiła. W 12. mies. terapii odnotowano IS obniżenie stężenia iPTH względem wartości wyjściowej (-32,0 pg/ml).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

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%).

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania zdefiniowanych w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 36. Działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży z XLH w wieku od 1 roku do 17 lat, obserwowane w badaniach klinicznych (N=120) i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Ropień zęba ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Bardzo często	Zawroty głowy ³
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty Nudności Biegunka Zaparcie Próchnica zębów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ⁴
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Bardzo często	Ból kończyny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁵ Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Obniżenie stężenia witaminy D ⁶
	Nieznana	Podwyższone stężenie fosforanów we krwi ⁷

¹ Ropień zęba obejmuje: ropień zęba, zakażenie zęba i ból zęba.

² Kaszel obejmuje: kaszel i kaszel z odrzucaniem.

³ Zawroty głowy obejmują: zawroty głowy i wysiłkowe zawroty głowy.

⁴ Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę rumieniową, uogólnioną wysypkę, wysypkę ze świądem, wysypkę grudkowo-plamistą i wysypkę krostkową.

⁵ 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, krwaki w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, plamę w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia.

⁶ Obniżenie stężenia witaminy D obejmuje: niedobór witaminy D, obniżenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi i obniżenie stężenia witaminy D.

⁷ Podwyższone stężenie fosforanów we krwi obejmuje: zwiększone stężenie fosforanów we krwi i hiperfosfatemię.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania burosumabu. Wnioskodawca odnalazł komunikaty bezpieczeństwa dotyczące burosumabu na stronie FDA oraz w bazach ADRReports i WHO UMC. Szczegółowe informacje zawiera AKL wnioskodawcy na str. 163-164.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu (BUR, Crysvita) w porównaniu ze zidentyfikowanymi, refundowanymi komparatorami w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphataemia*) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.

Podstawę analizy klinicznej wnioskodawcy stanowiło badanie CL301 (badanie RCT, otwarte, fazy III) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo burosumabu w porównaniu z terapią konwencjonalną u chorych z XLH w wieku od 1 do ≤ 12 r.ż.

Do analizy wnioskodawcy włączono również 2 badania pierwotne CL201 oraz CL205, do których kwalifikowano pacjentów odpowiednio w wieku od 5 do ≤ 12 r.ż. oraz wieku od 1 do < 5 r.ż. Ze względu na fakt, iż badaniu CL201 porównywano różne dawkowanie burosumabu (BUR podawany co 2 tyg. vs podawany co 4 tyg.), a badanie CL205 stanowiło próbę jednoramienną (bez grupy kontrolnej) odstąpiono od pełnej prezentacji ich wyników w ramach przedmiotowej AWA. Przy czym, poniżej zaprezentowano podstawowe wyniki raportowane dla okresu obserwacji wynoszącego 160 tyg. tj. maksymalnego okresu obserwacji uwzględnionego w badaniach klinicznych.

Ponadto, celem uzupełnienia danych dotyczących skuteczności BUR w populacji pacjentów wieku 13-17 lat w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych Ewert 2023, Walker 2023, Brener 2022, Ertl 2022, Gadion 2022, Paloian 2022 oraz opisy przypadków – badania Baradhi 2022, Jurca 2022, Mindler 2022 i Martín Ramos 2020, ab. konf. Boot 2019.

Analiza skuteczności

- Badanie CL301

W badaniu CL301 spektrum nieprawidłowości związanych z krzywicą oceniano radiologicznie przy pomocy dwóch skal – RGI-C i RSS.

W 64. tygodniu obserwacji odnotowano IS większą poprawę krzywicy u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK we wszystkich punktach końcowych związanych z oceną radiologiczną w skali RGI-C, jak i w skali RSS. Średnia zmiana całkowitego wyniku wg skali RGI-C wyniosła 1,0 pkt (95%CI: 0,7; 1,3), natomiast całkowitego wyniku w skali RSS wyniosła -1,2 pkt (95%CI: -1,6; -0,8). Odpowiedź na leczenie wg RGI-C zdefiniowano jako całkowity wynik RGI-C ≥ 2 . Odpowiedź na leczenie występowała IS częściej wśród pacjentów w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK zarówno w 40. tyg. (72,4% vs 6,3%, OR=39 (7; 212), $p < 0,0001$), jak i w 64. tyg. obserwacji (86,2% vs 18,8%, OR=34 (6; 206), $p=0,0002$).

W 64 tygodniu obserwacji długość w pozycji leżącej lub wzrost w pozycji stojącej IS wzrosły względem wartości początkowych (LSMD = 0,14, 95% CI: 0,0; 0,29). Ponadto, w 64. tyg. obserwacji odnotowano IS większą średnią zmianę wskaźnika z-score dla tempa wzrostu między badanymi grupami (MD=1,09, 95% CI: b/d, $p=0,0047$).

Wzrost stężenia fosforu, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D oraz wartości wskaźnika TmP/GFR świadczy o skuteczności leczenia. W 40. i 64. tyg. obserwacji odnotowano IS wzrost stężenia fosforu (LSMD odpowiednio 0,23 i 0,22 dla zmiany stężenia wyrażonej w mmol/l) i wzrost wartości wskaźnika TmP/GFR (LSMD odpowiednio 0,43 i 0,4 dla zmiany wartości wskaźnika TmP/GFR wyrażonej w mmol/l) w grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy TK. W 40. i 64. tyg. odnotowano większy wzrost stężenia 1,25(OH)₂D w grupie BUR w porównaniu do TK, nie podano informacji o IS. Stężenie 25(OH)D w 40. tyg. spadło w grupie BUR bardziej niż w grupie TK, natomiast w 64. tyg. wzrosło w obu grupach, w grupie BUR mniej w porównaniu do grupy TK, nie podano informacji o IS.

Charakterystyczny dla XLH jest podwyższony poziom ALP. Obniżenie poziomu ALP świadczy o poprawie zdrowia kości. W 16 tyg. obserwowano IS wyższy spadek stężenia ALP u pacjentów stosujących BUR w porównaniu z TK, średnia procentowa zmiana względem wartości początkowych w grupie BUR wyniosła -18% (SD=11), w grupie TK 0% (SD=21), $p < 0,0001$. Zarówno w 40., jak i 64. tyg. obserwacji średnia procentowa zmiana stężenia ALP była IS większa w grupie BUR w porównaniu do TK (MD odpowiednio -17% i -28%).

Do oceny mobilności u pacjentów ≥ 5 lat wykorzystano 6-minutowy test marszowy (6MWT). W badaniu mobilność raportowano jako odsetek względem wartości przewidywanych dla populacji zdrowej, dostosowanych do wieku i płci.

Początkowo średni odsetek przewidywanego dystansu dla populacji zdrowej wyniósł 76% (SD=15) w grupie stosującej BUR oraz 65% (SD=12) w grupie stosującej TK. Początkowe różnice między grupami dopasowano za pomocą modelu GEE, w 64. tyg. obserwacji odnotowano IS większą poprawę mobilności u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK (LSMD=7, 95%CI: 0,01; 14,52).

Do oceny bólu, funkcjonowania i zmęczenia wykorzystano kwestionariusz PROMIS uzupełniany przez dziecko lub rodzica/opiekuna. Ocenę przeprowadzono u 15 (51,7%) pacjentów w grupie BUR oraz u 20 (62,5%) pacjentów w grupie TK. Wyższy wynik w domenie wskazuje na większe trudności w codziennym funkcjonowaniu chorego, redukcja wyniku na poprawę funkcjonowania, minimalna klinicznie istotna zmiana (MCID) wynosi 3.

W domenie oceniającej ból oraz w domenie oceniającej zmęczenie w 40. tyg. obserwacji odnotowano istotną klinicznie zmianę na korzyść BUR w porównaniu do TK. W domenie oceniającej ból odnotowano istotną statystycznie zmianę w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK (LMSD=-5,02 (95% CI: -9,29; -0,75), p=0,0212), w domenie oceniającej zmęczenie zmiana nie była IS.

W badaniu CL301 wykorzystano kwestionariusz SF-10 w wersji dedykowanej dzieciom. W ocenie zdrowia psychicznego (PHS-10) odnotowano wzrost wyników (poprawę) w 40. i 64. tyg. obserwacji, wyniki nie były IS. W ocenie zdrowia psychospołecznego (PPS-10) w 40. tyg. obserwacji odnotowano poprawę wyników, natomiast w 64. tyg. obserwacji pogorszenie. Porównanie wyników między grupami nie było IS. IS różnice względem wartości początkowych odnotowano w ocenie zdrowia psychicznego w grupie stosującej BUR.

- Badania CL201 i CL205 (okres obserwacji 160 tygodni)

Procentowa zmiana (poprawa krzywicy) całkowitego wyniku wg RSS w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL201 w 160. tyg. wyniosła -54%. Natomiast w badaniu CL205 procentowa zmiana całkowitego wyniku wg RSS w 160. tyg. wyniosła -68%. Zmiana względem wartości początkowych w badaniach CL201 i CL205 była IS (p <0,0001). IS różnice względem wartości początkowej raportowano również w zakresie zmiany stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C w badaniu CL205.

Zgodnie z informacją wskazaną w raporcie rejestracyjnym EMA w badaniu CL205 wzrost stężenia fosforu względem wartości początkowych był istotny statystycznie w przypadku każdej wizyty aż do 160. tygodnia. Natomiast w odniesieniu do badania CL201 wskazano, iż maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów osiągnęła wartość powyżej dolnej granicy normy w 88. tygodniu i utrzymywała się do 160. tyg. badania.

Pondadto, w badaniach CL201 i CL205 obserwowano również stałą IS redukcję poziomu ALP utrzymującą się do 160 tyg. obserwacji.

- Badania obserwacyjne/opisy przypadków

Wyniki raportowane w badaniach obserwacyjnych, w których uczestniczyli chorzy w wieku ≥ 13 r.ż. oraz opisach przypadków dzieci w wieku 13-17 lat pozostają zgodne z wynikami raportowanymi w uwzględnionych badaniach klinicznych. U pacjentów leczonych BUR raportowano m.in. zwiększenie stężenia fosforu do wartości prawidłowych, które utrzymywało się w czasie, poprawę w zakresie metabolizmu kości (Ewert 2023, Walker 2023, Ertl 2022) oraz poprawę wyników dotyczących oceny radiologicznej w skali RSS względem wartości początkowych (Brener 2022, Paloian 2022).

Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu CL301. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów stosujących BUR oraz u większości pacjentów stosujących terapię konwencjonalną (100% vs 84,4%, różnica IS). Odnotowano IS częstsze występowanie TEAE prawdopodobnie związanych lub związanych z leczeniem w grupie stosującej BUR vs TK (58,6% vs 21,9%). Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ciężkich TEAE. W żadnej z grup nie odnotowano TEAE prowadzących do zgonu, przerwania leczenia ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem.

W badaniu obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) zdefiniowanych w protokole badania na podstawie informacji dotyczących bezpieczeństwa burosumabu. Odnotowano IS częstsze występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK (51,7% vs 0%). Stwierdzono występowanie nadwrażliwości na leczenie w obu grupach, różnice nie były IS. W żadnej z grup nie odnotowano występowania hiperfosfatemii, mineralizacji ektopowej ani zespołu niespokojnych nóg.

W grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK odnotowano IS częstsze występowanie: kaszlu (51,7% vs 18,8%), nieżyty nosa (24,1% vs 6,3%), biegunki (24,1% vs 6,3%), zaparc (17,2% vs 0,0%), próchnicy zębów (31,0% vs 6,3%), gorączki (55,2% vs 18,8%), rumienia w miejscu wstrzyknięcia (31,0% vs 0,0%), reakcji

w miejscu wstrzyknięcia (24,1% vs 0,0%) oraz kontuzji (13,8% vs 0,0%). Dla pozostałych obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic między grupami.

U pacjentów z XLH zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia oraz parathormonu (PTH) podczas leczenia. Stwierdzono niewielkie zmiany stężenia wapnia, iPTH oraz wydalania wapnia podczas leczenia BUR w porównaniu do TK.

Wyjściowo u 5 pacjentów w grupie BUR oraz u 9 pacjentów w grupie TK stwierdzono nefrokalcynozę. W 64. tygodniu obserwacji u żadnego z chorych nie nastąpiło pogorszenie ani wystąpienie nefrokalcynozy de novo. U 3 pacjentów w grupie BUR oraz u 7 pacjentów w grupie TK stwierdzono poprawę nefrokalcynozy względem stanu z początku badania, różnica między grupami nie była IS.

- **Badania obserwacyjne**

Wyniki raportowane w badaniach obserwacyjnych obejmowały: w badaniu Ewert 2023 stwierdzono wystąpienie przemijającej hiperfosfatemii u 2 rodzeństwa (2,2%) leczonego w jednym ośrodku. Leczenie przerwano, po czym wznowiono po unormowaniu stężenia fosforu u pacjentów. Stwierdzono występowanie podwyższonego stężenia kalcytriolu u 3 pacjentów (3,2%), jednak nie wiązało się to z wystąpieniem innych działań niepożądanych. Nie odnotowano IS zmian w stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w moczu oraz zmian PTH. Stwierdzono łagodną, utrzymującą się nadczynność przytarczyc u 23% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie rozwinęła się hiperkalcemia.

W badaniu Paloian 2022 po rozpoczęciu terapii BUR wydalanie wapnia nie zmieniło się istotnie, u żadnego z pacjentów w trakcie leczenia nie rozwinęła się nefrokalcynozą. U jednego z pacjentów rozwinął się ropień zębowy, który skutecznie wyleczono. U żadnego z pacjentów nie wprowadzono zmian dawkowania BUR, żaden pacjent nie przerwał stosowania BUR ani nie wrócił do leczenia konwencjonalnego. W 12. mies. terapii odnotowano IS obniżenie stężenia iPTH względem wartości wyjściowej.

Ograniczenia

Jako podstawowe ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla populacji pediatrycznej obejmujących chorych w wieku 13-17 lat.

Warto również zauważyć, iż w opublikowanych dotychczas badaniach (najdłuższe okresy obserwacji ok. 3 lat) brak jest długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu oraz danych dotyczących wpływu na odległe powikłania XLH.

Ponadto, ze względu na krótki okres obserwacji również w odniesieniu do jakości życia pacjentów stosujących burosumab wnioskowanie w zakresie długoterminowej wielkości efektu i znaczeniu klinicznym jest ograniczone.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności burosumabu (BUR, Crysvita) w populacji docelowej zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. populacji chorych 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.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z terapią konwencjonalną, tj. doustny fosfor + aktywna witamina D.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Przyjęto, iż (...) *przeciętny wiek chorych rozpoczynających leczenie wynosi [redacted]. Biorąc pod uwagę tę wartość oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [Dane GUS – tablice trwania życia], przyjęto, [redacted] horyzont czasowy (horyzont czasowy kończący się na wieku 100 lat) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu.*

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

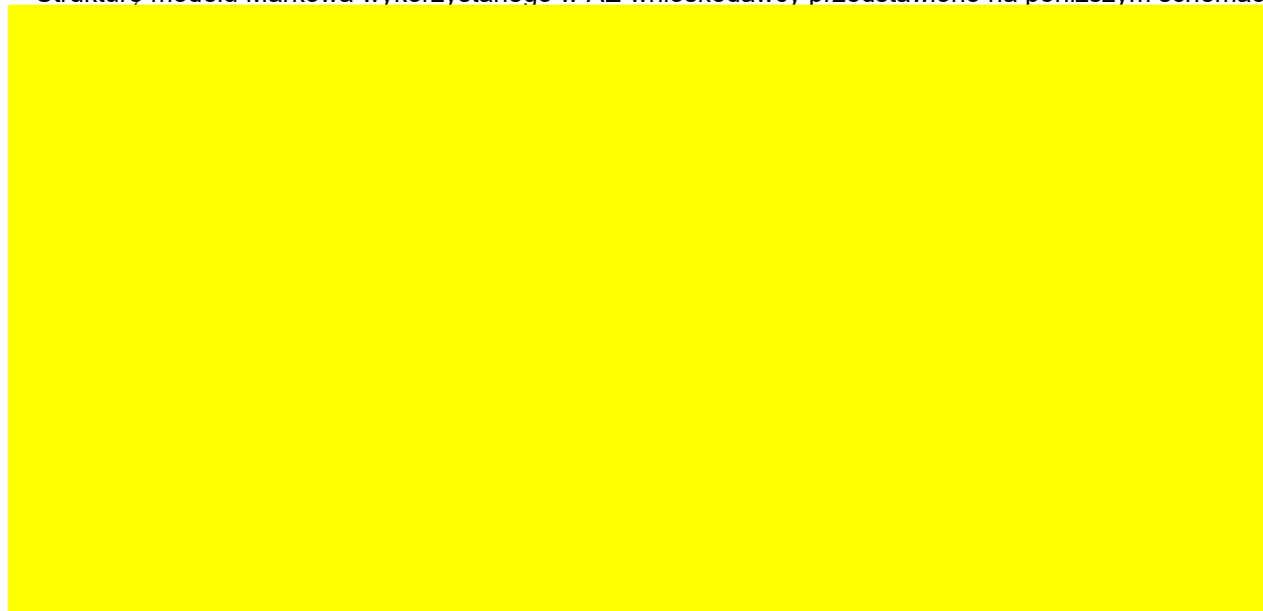
Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zagranicznego, który dostosowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie danych kosztowych *odpowiednich dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia*. Model przygotowano w programie Microsoft Office Excel.

Analizę oparto na modelu Markowa, [redacted]



Strukturę modelu Markowa wykorzystanego w AE wnioskodawcy przedstawiono na poniższym schemacie.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 roku oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



Ze względu na fakt, iż XLH jest chorobą sprzężoną z chromosomem X przyjęto, że stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosi ok. 2:1. W związku z tym, odsetek kobiet w populacji chorych na XLH w analizie podstawowej oszacowano na poziomie 66,7%.

Skuteczność kliniczna

W modelowaniu wykorzystano [redacted]

[redacted] a na których podstawie wyznaczono macierze przejść między stanami odpowiednio dla BUR i komparatora.

Macierze rocznych prawdopodobieństw przejść uwzględnione w ramieniu BUR w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu BUR [redacted]
(źródło: AE wnioskodawcy)

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Macierz przejść u chorych stosujących terapię konwencjonalną została wyznaczona w oparciu o

Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu komparatora przyjęta w analizie podstawowej wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu terapii

Szczegółowe założenia dotyczące oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami uwzględnionymi w modelu przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

Śmiertelność

W ramach analizy wnioskodawcy uwzględniono wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczone na podstawie tablic trwania życia (Dane GUS z 2021 r. – tablice trwania życia).

Na podstawie publikacji Hawley 2020 przyjęto założenie, że chorzy wykazują większą śmiertelność po 18. r.ż. ze względu na brak możliwości poprawy stanu zdrowia związanego z zakończeniem przyjmowania burosumabu (w publikacji Hawley 2020 zwiększona śmiertelność dotyczyła tylko pacjentów dorosłych, nie wykazano wpływu XLH na skrócenie przeżycia u dzieci).

W związku z powyższym, uwzględniono dodatkową korektę śmiertelności ($HR = 2,93$) dla dorosłych chorych. Dodatkowo zastosowano skalę zmniejszenia HR (na poziomie 50%) dla śmiertelności chorych.

W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym chorzy wykazują większą śmiertelność już od wieku 1. roku życia (...).

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 6):

- koszty leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się;
- koszty zabiegów ortopedycznych.

Koszty interwencji i komparatorów

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Crysvita będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3) (komentarz odnoszący się do kwalifikacji leku do nowej grupy przedstawiono w rozdziale 0).

Przyjęto, że podstawą limitu w grupie będzie opakowanie leku Crysvita 10 mg.

Zestawienie cen produktów Crysvita uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Ceny produktów Crysvita (źródło: AE wnioskodawcy)

Na podstawie *ChPL Crysvita* i zapisów proponowanego programu lekowego określono, że w populacji dzieci i młodzieży burosumab podawany jest w dawce 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie (dawka maksymalna 90 mg).

W celu oszacowania średniej masy ciała w poszczególnych rocznikach populacji docelowej uwzględniono dane GUS dotyczące średniej masy ciała chłopców i dziewcząt w wieku od 0 do 14 lat w 2019 r.

oraz

Koszt składników mieszanki fosforowej recepturowej obliczono na podstawie danych przetargowych, natomiast koszt alfakalcydolu wyznaczono jako średni ważony udziałami koszt produktów zawierających alfakalcydol sprzedanych w okresie 20-27.03.2023 r. według serwisu gdziepolek.pl⁴. W analizie podstawowej przyjęto, że koszty produktów zawierających alfakalcydol są w całości pokrywane przez pacjenta.

W analizie scenariuszy testowano możliwość stosowania leków zawierających kalcytriol w ramach suplementacji witaminy D. Koszt kalcytriolu oszacowano jako średni ważony udziałami koszt produktów zawierających kalcytriol sprzedanych w okresie 20-27.03.2023 r. według serwisu gdziepolek.pl⁵.

W ramach analizy wrażliwości, w zakresie suplementacji wit. D uwzględniono możliwość zastosowania produktu One-Alfa sprowadzanego w ramach importu docelowego. Natomiast w zakresie suplementacji fosforanów uwzględniono wykorzystanie produktu Reducto Specjal również sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Zestawienie kosztów terapii konwencjonalnej uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 40. Ceny leków stosowanych w terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt 1 g fosforu elementarnego w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (analiza podstawowa)	1,59	3,52
Koszt 1 g fosforu elementarnego w ramach produktu Reducto Specjal (analiza scenariuszy)	4,85	5,00

⁴

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszt 1 mcg alfakalcydolu w ramach produktów nabywanych w aptece (analiza podstawowa)	0,00	1,91
Koszt 1 mcg alfakalcydolu w ramach produktu One-Alfa (analiza wrażliwości)	4,50	4,54
Koszt 1 mcg kalcytriolu (analiza scenariuszy)	0,00	2,18

Dawkowania substancji stosowanych w ramach terapii konwencjonalnej ustalono w oparciu

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Dawkowanie terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie (źródło: AE wnioskodawcy)

Substancja	Dobowa dawka leku u dzieci i młodzieży	Dobowa dawka leku u dorosłych
fosfor elementarny		
Alfakalcydol		
kalcytriol (tylko w analizie scenariuszy)		

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz wyznaczono koszt jednostkowy leków w rocznym cyklu leczenia.

Szczegółowe wartości kosztów przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 42. Koszty roczne leków (terapia konwencjonalna) w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej – dorośli (źródło: AE wnioskodawcy)

Koszt mieszanki fosforowej (PLN)		Koszt alfakalcydolu (PLN)	
Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna	Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna

Tabela 43. Koszty roczne leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej – dzieci (źródło: AE wnioskodawcy)

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)			Koszt mieszanki fosforowej		Koszt alfakalcydolu	
				Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna	Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna
1	11,2						
2	13,6						
3	16,2						
4	18,2						
5	19,9						
6	23,3						
7	26,1						
8	29,6						
9	32,3						
10	36,8						
11	41,6						
12	46,1						
13	50,8						

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)			Koszt mieszanki fosforowej		Koszt alfakalcydolu	
				Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna	Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna
14	54,7						
15	59,2						
16	63,0						
17	65,4						

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego został oszacowany przez wnioskodawcę na podstawie kosztów badań wskazanych w jego zapisach, tj.: RTG kośćca; USG nerek; oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia, kreatyniny, PTH, ALP w surowicy; oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia i kreatyniny w moczu; wartość wskaźnika TmP/GFR; wartość wskaźnika Ca/kreatynina; badanie genetyczne potwierdzające obecność mutacji w genie PHEX ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSSc.

Koszty wymienionych wyżej badań oszacowano na podstawie Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna z wyjątkiem badania potwierdzającego obecność mutacji w genie PHEX, który wyznaczono na poziomie wyceny produktu 5.10.00.000043 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych z Zarządzenia świadczenia kontraktowane odrębnie.

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy, w analizie podstawowej koszt monitorowania jest naliczany w przypadku wszystkich chorych leczonych burosumabem w programie lekowym oraz wszystkich chorych poddanych terapii konwencjonalnej

Szczegółowe informacje na temat metodologii oszacowania kosztów monitorowania przedstawiono w rozdz. 6.2. AE wnioskodawcy.

Wartość kosztu kwalifikacji do programu lekowego uwzględniona w AE wnioskodawcy przedstawiono w Tabeli 44.

Kosz monitorowania w programie lekowym

Koszt monitorowania w programie lekowym został wyceniony jako ryczałt roczny na podstawie kosztu za badania monitorujące wymienione we wnioskowanym programie lekowym, tj.: oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia, kreatyniny, PTH, ALP w surowicy; oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia i kreatyniny w moczu, wartość wskaźnika TmP/GFR, wartość wskaźnika Ca/kreatynina, Badanie RTG stawów kolanowych i obu nadgarstków; USG nerek; cena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSSc. Koszty powyższych procedur wyznaczono na podstawie Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Koszty poszczególnych procedur oszacowano na podstawie Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna i Zarządzenia leczenie stomatologiczne.

Szczegółowe informacje na temat metodologii oszacowania kosztów monitorowania przedstawiono w rozdz. 6.3. AE wnioskodawcy.

Wartość kosztu monitorowania uwzględniona w AE wnioskodawcy przedstawiono w Tabeli 44.

Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu

Rodzaj badań lub zabiegów związanych z leczeniem bólu i problemów w poruszaniu się oraz częstotliwość ich stosowania w skali roku ustalono

Koszty poszczególnych procedur oszacowano na podstawie Zarządzenia rehabilitacja lecznicza.

Szczegółowe informacje na temat metodologii oszacowania kosztów monitorowania przedstawiono w rozdz. 6.4. AE wnioskodawcy.

Łączne koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu uwzględnione w AE wnioskodawcy przedstawiono w Tabeli 44.

Koszty zabiegów ortopedycznych.

W analizie podstawowej

Szczegółowe informacje na temat metodologii oszacowania kosztów monitorowania przedstawiono w rozdz. 6.5. AE wnioskodawcy.

Łączne koszty zabiegów ortopedycznych uwzględnione w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Zestawienie kosztów monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego, kosztów leczenia bólu i problemów w poruszaniu uwzględnionych w AE wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

Kategoria kosztowa	Koszt roczny z perspektywy płatnika publicznego	Koszt roczny z perspektywy wspólnej
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym		
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym		
Koszt monitorowania terapii konwencjonalnej – dzieci		
Koszt monitorowania terapii konwencjonalnej – dorośli		
Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się – dzieci		
Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się – dorośli		
Koszt zabiegów ortopedycznych – dzieci		
Koszt zabiegów ortopedycznych – dorośli		

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 45. Wartości użyteczności u dzieci uwzględnione w modelu (EQ-5D) – źródło: AE wnioskodawcy

Tabela 46. Wartości użyteczności u dorosłych uwzględnione w modelu (EQ-5D) – źródło: AE wnioskodawcy

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 47. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania BUR vs terapia konwencjonalna, perspektywa NFZ i wspólna (źródło, AE wnioskodawcy)

Parametr				
	BUR	Terapia konwencjonalna	BUR	Terapia konwencjonalna

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	BUR	Terapia konwencjonalna	BUR	Terapia konwencjonalna
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania BUR vs terapia konwencjonalna, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą:

⁸ 175 926 zł

- Z perspektywy NFZ:
 - [redacted] zł za opak. leku Crysvita 10 mg;
 - [redacted] zł za opak. leku Crysvita 20 mg;
 - [redacted] za opak. leku Crysvita 30 mg.
- Z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] zł za opak. leku Crysvita 10 mg;
 - [redacted] zł za opak. leku Crysvita 20 mg;
 - [redacted] zł za opak. leku Crysvita 30 mg.

[redacted] oszacowane w AE wnioskodawcy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktów Crysvita dla porównania BUR vs terapia konwencjonalna (źródło: AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wg wnioskodawcy **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem tj. suplementacją fosforanów i wit. D we wnioskowanym wskazaniu.

Komentarz analityków Agencji:

W piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, iż z uwagi na brak badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów w wieku od 13 do 18 r.ż. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W odpowiedzi wnioskodawcy zaznaczono m.in., iż (...) *takie żądanie jest przejawem nierównego traktowania Wnioskodawcy. Badania włączone do analizy klinicznej nie obejmowały co prawda części populacji pediatrycznej (od 13 do 18 r.ż.), nie stanowi to jednak powodu do podważenia faktu, iż odnaleziono badania dowodzące wyższości burosumabu nad komparatorem we wnioskowanym wskazaniu.*

Należy zauważyć, że badania kliniczne konstruowane są w taki sposób, że obejmują w większości przypadków duże przedziały wiekowe chorych, np. populację dorosłych czy populację dzieci. W sytuacji, gdy nie są udostępniane dane jednostkowe pacjentów, nie ma pewności, czy w badanej grupie chorych znaleźli się przedstawiciele wszystkich roczników z danej populacji. Jeżeli w danej grupie chorych nie znaleźli się przedstawiciele jednego czy kilku roczników danej populacji, to w analogii do omawianej uwagi należałoby oszacować ceny zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W szczególności ceny zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy należałoby każdorazowo szacować w przypadku leków stosowanych w populacji dorosłych – w każdym przypadku można bowiem znaleźć populację chorych starszych niż populacja z badania klinicznego (ponadto badania wykonywane w populacji dorosłych często są ograniczane do grupy chorych do 65 r.ż.).

Analitycy pozostają przy stanowisku, iż ze względów formalnych, oszacowania ceny leku, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER dla ww. populacji powinny zostać przeprowadzone.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[redacted] 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych [redacted]

[Redacted text block]

Analiza jednokierunkowa

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wynik analizy podstawowej – terapia BUR jest terapią [Redacted] od terapii konwencjonalnej i równocześnie jest [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Graficzną prezentację wyników dla [Redacted] przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości oraz prawdopodobieństwo efektywności kosztowej BUR vs terapia konwencjonalna – [Redacted] w perspektywie płatnika publicznego

⁹ [Redacted text]
Tabela [Redacted] Wartości użyteczności u dzieci uwzględnione w modelu (EQ-5D) – źródło: AE wnioskodawcy



Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości oraz prawdopodobieństwo efektywności kosztowej BUR vs terapia konwencjonalna – [redacted] w perspektywie wspólnej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Przyjęto dożywni horyzont. [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową oraz wielokierunkową.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.
- Jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest fakt, że

[Redacted]

- [Redacted]

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Z uwagi na fakt, iż brak jest długoterminowych danych potwierdzających stały efekt terapeutyczny BUR wykraczający poza okres obserwacji z badań klinicznych oraz efekt utrzymujący się po zakończeniu leczenia, należy wskazać na niepewność założenia wnioskodawcy,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/documents/committee-papers-2>

¹¹ Glorieux, F.H., Bonewald, L.F., Harvey, N.C. *et al.* Potential influences on optimizing long-term musculoskeletal health in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Orphanet J Rare Dis* 17, 30 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02156-x>

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Niemniej na prośbę analityków Agencji

Jak wskazano w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, biorąc pod uwagę brak długoterminowych badań dotyczących efektywności klinicznej BUR oraz niepewność założeń dotyczących utrzymywania się korzyści klinicznych wynikających z zastosowania BUR,

Niemniej na prośbę analityków Agencji, w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne scenariusze uwzględniające skrócenie horyzontu czasowego analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące danych wejściowych

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rodz.5.3.1.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Skuteczność BUR uwzględnioną w modelu wyznaczono na podstawie

z różnic metodologicznych uwzględnionych badań (badanie CL301 stanowi badanie RCT natomiast badania CL201, CL205 badania bez aktywnej grupy kontrolnej) czy też różnic w charakterystyce wejściowej pacjentów.

Podkreślenia wymaga również fakt, iż badania CL201, CL205 i CL301 przeprowadzono w populacji pacjentów poniżej 12 r.ż. Brak jest badań porównawczych obejmujących populację pediatryczną od 13 do 18 r.ż. potwierdzających wyniki modelowania efektów klinicznych BUR uwzględnionych dla przedmiotowej populacji.

- W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę, iż w zakresie oszacowania wartości użyteczności [redacted] wskazując na konieczność uzasadnienia braku wykorzystania odnalezionych danych literaturowych oraz przetestowania alternatywnych źródeł danych dla wartości użyteczności.

W odpowiedzi wnioskodawcy wskazano m.in., iż w przeglądzie systematycznym odnaleziono jedynie dane opisujące ogólną jakość życia w populacji chorych na XLH i nie pozwalają one określić użyteczności [redacted]

[redacted] Nie jest zatem możliwe testowanie wartości z odnalezionych publikacji nawet w analizie scenariuszy.

Podkreślono również wysoką jakość uwzględnionego opracowania wskazując, iż [redacted] Należy jednak zaznaczyć, że nie przedstawiono dyskusji odnoszącej się do populacji polskiej.

Podsumowując, z uwagi na brak danych dotyczących jakości życia pozwalających na bezpośrednie oszacowanie wartości użyteczności na podstawie badań z udziałem opiekunów chorych/chorych na XLH oraz fakt, iż wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej mogą nie odpowiadać populacji polskiej należy wskazać na niepewność uwzględnionych wartości.

- W ramach analizy wrażliwości, w zakresie suplementacji wit. D oraz fosforanów uwzględniono możliwość zastosowania odpowiednio produktów One-Alfa oraz Reducto Spezial sprowadzanych w ramach importu docelowego.

Pismem z dnia 31 maja 2023 r., znak: T.423.1.18.2023.12.KO Agencja wystąpiła do MZ z prośbą o dane dotyczące produktów leczniczych podlegających refundacji w ramach importu docelowego sprowadzanych we wskazaniu hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (krzywica hipofosfatemiczna) dla pacjentów do 18 r.ż.

Bazując na otrzymanej odpowiedzi, oprócz produktów One-Alfa oraz Reducto Spezial w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu w okresie od 1 stycznia 2021 r. do 12 czerwca 2023 r. sprowadzono również następujące produkty: Alpha D3 0,5 µg op. 30 kapsułek, Phosphoneuros op. 120 ml, Alfacalcidol 0,25 µg op.100 kapsułek, Alfacalcidol 0,5 µg op.100 kapsułek, Alfacalcidol 1 µg op.100 kapsułek., których zastosowanie mogłoby zostać uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona przez wnioskodawcę polegała m.in. na sprawdzeniu, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8).

Szczegółowe wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w rozdz.11.1 AE wnioskodawcy.

Analizy AOTMiT nie odnalazły błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników.

Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne przeprowadzone dla BUR, umożliwiające przeprowadzenie walidacji konwergencji (szczegóły przeglądu przedstawiono w rozdz. 15.2 AE wnioskodawcy).

Odnaleziono analizę brytyjską NICE 2018 oraz kanadyjską CADTH 2020. Wyniki powyższych analiz przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 50. Wyniki analizy z raportu NICE 2018a (na podstawie AE wnioskodawcy)

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	BUR	Leczenie standardowe	Wynik inkrementalny
NICE 2018			
Koszty ogółem (PLN)	4 109 248,78*	270 097,75*	3 839 151,03*
QALY	34,72	25,37	9,35
ICUR (PLN/QALY)	410 388,68*		
CADTH 2020			
*Koszty ogółem (PLN)	54 990 506,34^	3 754 487,80^	52 288 356,40^
QALY	32,73	26,73	6,01
ICUR (PLN/QALY)	8 538 068,28*		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 1 GBP = 5,33 PLN

^wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z CAD przy kursie 1 CAD = 3,22 PLN

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, BUR – burosumab, ICUR – wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (ang. *incremental cost-utility ratio*), NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, QALY – jakość życia skorygowana o jakość (ang. *quality-adjusted life year*), RSS – instrument podziału ryzyka

Do walidacji konwergencji włączono dodatkowo analizy z: Australii¹², Szkocji¹³, Francji¹⁴ i Niemiec¹⁵.

W ramach analizy australijskiej (PBAC 2021) model ekonomiczny wykonano dla populacji w wieku poniżej 18 lat z potwierdzoną diagnozą XLH. Burosumab porównano z terapią konwencjonalną składającą się z codziennej suplementacji produktami fosforowymi oraz kalcytriolem. [redacted], w ramach analizy użyteczności-kosztów wykorzystano model Markowa, w ramach którego uwzględniono pięć stanów zdrowia. (...) Zgodnie z założeniami modelu przynależność do danego stanu związanego ze skutecznością terapii zależy od osiągniętego wyniku wg skali nasilenia krzywicy RSSc ([redacted]). Uwzględniono dożywni horyzont czasowy, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przyjęto na podstawie danych z badań CL301, CL201 oraz CL205, a użyteczności w poszczególnych stanach oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego wykonanego wśród brytyjskich ekspertów klinicznych [redacted]

W analizie szkockiej (SMC 2020) uwzględniono populację pediatryczną (w wieku od 1 roku i starszych z rosnącym szkieletem) z potwierdzoną diagnozą XLH. Burosumab porównano z terapią konwencjonalną składającą się z codziennej suplementacji doustnym fosforem oraz alfakalcydołem. W ramach analizy użyteczności-kosztów wykorzystano model Markowa, w ramach którego uwzględniono pięć stanów: wyleczenia, łagodny, umiarkowany, ciężki i zgon. Zgodnie z założeniami modelu przynależność do danego stanu związanego ze skutecznością terapii zależy od osiągniętego wyniku wg skali nasilenia krzywicy RSSc ([redacted])

¹² <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/burosumab-psd-mar-2021.pdf>

¹³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5067/umar-burosumab-crysvita-final-jan-2020-amended-150120-for-website.pdf>

¹⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/crysvita_02062021_summary_ct19067.pdf

¹⁵ https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-788/2022-07-21_Resolution_Burosumab_D-783_EN.pdf

[REDAKOWANE]. Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przyjęto na podstawie danych z badań CL301, CL201 oraz CL205, a użyteczności w poszczególnych stanach oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego wykonanego wśród brytyjskich ekspertów klinicznych.

W przypadku analizy francuskiej i niemieckiej szczegóły dotyczące modelu ekonomicznego nie zostały ujawnione. Wiadomo jednak, że we Francji wniosek dotyczył populacji pediatrycznej (w wieku od 1 roku i starszych z rosnącym szkieletem) z potwierdzoną diagnozą XLH, a na podstawie zebranych dowodów klinicznych rekomenduje się refundację burosumabu przy poziomie refundacji 65%. W Niemczech natomiast wniosek dotyczył populacji w wieku od 1 roku do 17 lat z potwierdzoną diagnozą XLH, a wśród komparatorów wymienia się produkty fosforowe oraz aktywną witaminę D (alfakalcydol lub kalcytriol).

[REDAKOWANE] Odnaleziono dodatkowe analizy ekonomiczne potwierdzają także słuszność przyjęcia jako komparatora terapii konwencjonalnej (fosfor + witamina D).

Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z informacją podaną w analizach wnioskodawcy, ze względu na brak długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność burosumabu, walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia.

Szczegółowy opis walidacji zewnętrznej przeprowadzonej przedstawiono w rozdz. 11.3 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności burosumabu (BUR, Crysvita) w populacji docelowej zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. populacji chorych 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.

Wnioskowaną interwencję porównano z terapią konwencjonalną, tj. doustny fosfor + aktywna witamina D.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności BUR co wpłynęło na konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych (horyzont dożywotni).

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Crysvita (burosumab, BUR) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji burosumabu we wnioskowanej populacji. Obecnie pacjenci z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X są leczeni z zastosowaniem terapii konwencjonalnej (fosfor + aktywna witamina D).

W scenariuszu nowym, analizowano sytuację, w której burosumab zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie przyjęto, że produkt Crysvita po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku Crysvita w oddzielnej grupie limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny (wariant podstawowy), minimalny oraz maksymalny.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu oraz szczegółowe wartości uwzględnionych parametrów przedstawiono w rozdz. 2. AWB wnioskodawcy.

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych, której zakres określają zapisy wnioskowanego programu lekowego (kryteria kwalifikacji oraz kryteria uniemożliwiającymi włącznie do programu).

Do

Tabela 51. Liczba chorych z XLH w Polsce spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego (źródło: AE wnioskodawcy)

Tabela 52. Liczba chorych rozpoczynających leczenie burosumabem w I i II roku refundacji – (źródło: AE wnioskodawcy)

Rozpowszechnienie

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wariant, w którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w równych proporcjach w ciągu pozostałych 9 miesięcy I roku analizy.

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.6.):

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu;
- koszty zabiegów ortopedycznych.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.).

Zestawienie uwzględnionych kosztów różniących przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Koszty różniące – podsumowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego

Kategoria kosztowa	Koszt w skali roku (PLN)
Koszt burosumabu w wariantcie z RSS	

Kategoria kosztowa	Koszt w skali roku (PLN)
Koszt burosumabu w wariancie bez RSS	
Koszty doustnych fosforanów i witaminy D ¹⁶	
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym ¹⁷	1 436,02
Koszt monitorowania w programie lekowym	1 034,00
Koszt monitorowania leczenia konwencjonalnego	
Koszt leczenia bólu i problemów w poruszaniu się	
Koszt zabiegów ortopedycznych	

Skróty – RSS – instrument podziału ryzyka

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Koszty inkrementalne				

Skróty: BUR – burosumab, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument dzielenia ryzyka

¹⁶ W analizie podstawowej przyjęto, że pacjent w całości pokrywa koszt witaminy D (alfakalcydolu), zatem kategoria ta w perspektywie płatnika publicznego obejmuje w praktyce tylko koszt doustnych fosforanów. W oszacowaniu średniej dawki fosforanów przyjęto te same średnie masy ciała oraz odsetki poszczególnych roczników w populacji chorych, które uwzględniono przy szacowaniu dawek burosumabu.

¹⁷ Koszt jednorazowy

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie podstawowej wnioskodawcy założono, iż 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w równych proporcjach w ciągu pozostałych 9 miesięcy I roku analizy. Należy wskazać, iż powyższe założenie ma charakter arbitralny (założenie wnioskodawcy). Przy czym alternatywne warianty uwzględniono w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Crysvita nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatny (lek wydawany w ramach programu lekowego) spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji (patrz: rozdz. 3.1.2.3.).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz: rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych, w tym wariant minimalny i maksymalny dla parametru dotyczącego liczebności populacji docelowej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono

Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

Komentarz analityków

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z odpowiedzią prof. Mieczysława Walczaka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego mogłoby kwalifikować się około 63 pacjentów. W opinii prof. Jolanty Wierzy, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, leczonych mogłoby być ok. 2-3 pacjentów. Prof. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, wskazuje, iż obecnie w Polsce jest ok. 60-80 chorych w populacji 1-17 r.ż., ale nie podejmuje się oszacowania liczebności pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego.

Biorąc pod uwagę rozbieżności w przekazanych w opiniach eksperckich oraz brak danych epidemiologicznych, jak również danych z rejestrów klinicznych dotyczących populacji XLH Polsce, należy wskazać na brak możliwości weryfikacji oszacowań wnioskodawcy w zakresie liczebności populacji.

- *Jednym z głównych ograniczeń analizy jest niepewność dotycząca tempa, w jakim chorzy leczeni aktualnie konwencjonalnie i czekający na aktywną terapię działającą na przyczynę choroby (taką jak burosumab), będą rozpoczynać terapię lekiem Crysvita po objęciu go refundacją. Przyjęto jednak konserwatywne założenie, że chorzy rozpoczną leczenie burosumabem stosunkowo szybko. W analizie podstawowej uwzględniono wariant, w którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w równych proporcjach w ciągu pozostałych 9 miesięcy I roku analizy. W związku z niepewnością dotyczącą wspomnianego tempa oraz jego znaczący wpływ na wyniki wydatki inkrementalne, testowano alternatywne warianty w analizie scenariuszy.*
- *W analizie założono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej (...). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Crysvita 10 mg roztwór do wstrzykiwań.*
- *Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Oszacowanie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił warianty minimalny i maksymalny oszacowań wydatków inkrementalnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji.

W przypadku wariantu minimalnego oszacowane koszty inkrementalne dla leku Crysvita wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

[redacted] oszacowane koszty inkrementalne dla leku Crysvita wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

Ponadto przetestowano [redacted]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy NFZ

Wariant	Wariant	Wariant		Wariant	
		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Crysvita (burosumab, BUR) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Liczebność populacji w analizie wnioskodawcy [Redacted]. Biorąc pod uwagę brak danych epidemiologicznych, jak również danych z rejestrów klinicznych dotyczących populacji pacjentów z XLH w Polsce, należy wskazać na brak możliwości weryfikacji przedłożonych oszacowań.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające, że

(AR wnioskodawcy, rozdz. 3).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o ocenę treści proponowanego programu lekowego.

Uwagi do treści proponowanego programu lekowego zgłoszone przez prof. Mieczysława Walczaka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, prof. Jolantę Wierzbę, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz prof. Jolantę Sykut Cegielską, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Uwagi ekspertów w zakresie treści proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi		
	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbę Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Kryteria kwalifikacji	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Brakuje danych z wywiadu rodzinnego oraz osobniczego wraz z informacją o: dotychczasowym leczeniu i jego efektach, o ew. korekcjach ortopedycznych, o wzroście pacjenta i dynamiką	Bez istotnych uwag	Bez uwag

Część programu	Uwagi		
	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	<i>jego wzrastania oraz o rodzaju i stopniu zniekształceń kończyn dolnych.</i>		
Monitorowanie leczenia	<i>Bez uwag</i>	<i>Bez istotnych uwag</i>	<i>Bez uwag</i>
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	<i>Bez uwag</i>	<i>Bez istotnych uwag</i>	<i>Bez uwag</i>
Czas leczenia w programie		<i>Bez istotnych uwag</i>	<i>Bez uwag</i>
Kryteria wyłączenia	<i>W mojej opinii powinni być leczeni burosumabem wszyscy chorzy z rozpoznaniem XLH; nie wyłączając pacjentów dorosłych, cierpiących na entezopatie.</i>	<i>Bez istotnych uwag</i>	<i>Bez uwag.</i>

Ponadto, w związku z zawartą w zleceniu Ministerstwa Zdrowia dodatkową prośbą o ocenę części „Monitorowanie programu lekowego”, następujące pytanie zostało skierowane do ekspertów klinicznych: *Czy wskaźniki skuteczności terapii w części "Monitorowanie programu lekowego" w projekcie programu lekowego są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii dostępnych w ramach programu lekowego? Jeśli nie, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które byłyby właściwe.*

Pani prof. Jolanta Wierzba oraz prof. Mieczysław Walczak określili podane wskaźniki jako wystarczające. Profesor Jolanta Sykut-Cegielska w ramach odpowiedzi wskazała: *Tak, o ile właściwe dane zostaną zawarte w SMPT.*

Analicyści Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Crysvita (burosumab) we wskazaniu hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.07.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Crysvita, burosumab. Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych (NICE 2018, SMC 2020, PBAC 2022, NCPE 2020, CADTH 2020, HAS 2019, HAS 2021, G-BA 2022) dot. leczenia XLH z zastosowaniem burosumabu u dzieci i młodzieży.

Wśród zidentyfikowanych rekomendacji odnaleziono 7 pozytywnych decyzji refundacyjnych (w tym jedna pozytywna warunkowo CADTH 2020): G-BA 2022, HAS 2019, HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2020 oraz NICE 2018. Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się, iż istnieje silne zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne leczenie XLH, a wyniki badań dla burosumabu zdają się wskazywać, iż zastosowanie leku Crysvita związane jest z dodatkową korzyścią kliniczną przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Kanadyjska Agencja wydała pozytywną rekomendację pod warunkiem obniżenia ceny. Podobną decyzję wydała australijska Agencja PBAC, wydając dwie negatywne rekomendacje w 2021 i 2022 r., przy czym w 2022 r. wydano pozytywną rekomendację dot. leczenia XLH u dzieci i młodzieży po obniżeniu ceny leku. Irlandzka Agencja NCPE w 2020 roku również wydała negatywną rekomendację dotyczącą stosowania leku Crysvita, gdyż cena burosumabu była zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH. Niemniej zgodnie z informacją otrzymaną od wnioskodawcy mimo negatywnej rekomendacji NCPE, w maju 2021 roku The Health Service Executive zatwierdził finansowanie burosumabu.

Wśród ograniczeń oceny leku Crysvita wskazuje się brak danych dot. zastosowania leku Crysvita u dzieci w wieku 13-17 lat (NICE 2018, CMS 2020, PBAC 2022b), przy czym warto zaznaczyć, iż niemiecka agencja G-BA wskazuje, że biorąc pod uwagę, iż 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, dodatkowa korzyść z zastosowania leku Crysvita odnosi się do całej populacji pediatrycznej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Crysvita

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży w wieku 13-17 lat, u których występuje wzrost kości (leczenie można kontynuować do momentu, aż kości przestaną rosnąć)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Biorąc pod uwagę najbardziej prawdopodobny wariant modelu ekonomicznego, uważa się, że burosumab zapewnia stosunek wartości klinicznych do ceny w kontekście usługi wysokospecjalistycznej i dlatego jest zalecany do stosowania w NHS.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dowody z badań klinicznych (CL205, CL201, CL301, CL002) wskazują, że burosumab zapewnia krótkoterminowe korzyści kliniczne u dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Oczekuje się dożywotnych korzyści związanych z leczeniem burosumabem, ponieważ może on zapobiegać nieodwracalnym uszkodzeniom kości, co może prowadzić do zmniejszenia bólu i lepszej jakości życia wraz z wiekiem.</p> <p>Istnieje jednak niepewność w dowodach klinicznych związana z brakiem danych dot. młodych ludzi w wieku 13-17 lat oraz długoterminowych skutków progresji choroby kości i trwających objawów metabolicznych XLH, na które burosumab nie miałby wpływu.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Niemniej burosumab prawdopodobnie zapewni istotną korzyść kliniczną u chorych z XLH.
SMC 2020	XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży, u których występuje wzrost kości	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu CL301 w 40. tygodniu obserwowano wyższą poprawę w odniesieniu do krzywicy w grupie BUR vs leczenie konwencjonalne. Efekt utrzymywał się do tygodnia 64. Wyższą skuteczność z leczenia BUR vs terapia konwencjonalna odnotowano również dla: częstości występowania RGIC ≥ 2, zmiany stopnia nasilenia krzywicy wg skali RSS, oceny zniekształcenia kończyny dolnej. Ponadto leczenie BUR wiązało się z większą poprawą wzrostu (wysokość stojąca/długość w pozycji leżącej) i zdolności chodzenia (test 6MWT). Eksperci kliniczni, z którymi konsultował się SMC postrzegają burosumab jako postęp terapeutyczny. Chociaż brakuje dowodów długoterminowych, przewidują oni zmniejszenie odległych powikłań XLH. Zgodnie z europejskimi zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej opublikowanymi w maju 2019 r. sugerują, że stosowanie burosumabu byłoby rozważane w populacji: dzieci i młodzieży z chorobą oporną na terapię konwencjonalną oraz u chorych niezdolnych do przestrzegania zaleceń lub z powikłaniami po terapii konwencjonalnej. Brak jest danych długoterminowych, jak również danych dot. jak korekcja ubytków kości w dzieciństwie wpłynie na progresję choroby kości w wieku dorosłym Dostępne są krótko-terminowe dane dotyczące jakości życia niemniej nie pozwalają one na wnioskowanie o wielkości efektu i znaczenia klinicznego w zakresie poprawy zdrowia Brak danych dla chorych w wieku 13-17 lat.
PBAC 2022	Leczenie chorych < 18 r.ż. oraz dorosłych z potwierdzonym rozpoznaniem XLH za pomocą kryteriów genetycznych i/lub klinicznych/laboratoryjnych.	<p>Rekomendacja pozytywna Rekomendacja stanowi ponowną ocenę po obniżeniu ceny leku. PBAC uznał, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne leczenie XLH oraz że obecny standard opieki nie jest optymalny. PBAC zwrócił uwagę na silne poparcie chorych dla burosumabu wynikające z szeregu korzyści, w tym łatwością podawania w porównaniu z obecnie dostępnymi terapiami, skutecznością leczenia, tolerancją leczenia i poprawą jakości życia.</p> <p>Wnioskodawca obniżył cenę leku, dlatego ostatecznie PBAC uznał, że wskaźnik ICER zarówno dla populacji pediatrycznej, jak i dla dorosłych są akceptowalne dla proponowanej ceny oraz że podział ryzyka jest odpowiedni do zarządzania ryzykiem związanym z niepewnością dotyczącą szacowanego wpływu finansowania leku.</p>
NCPE 2020¹⁸	XLH w populacji pediatrycznej (≥ 1 r.ż.) i dorosłych.	<p>Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie rekomenduje się finansowania burosumabu ze względu na brak efektywności kosztowej. Stwierdzono, iż cena burosumabu jest zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH, w związku z czym burosumab ma bardzo niski stosunek jakości do ceny. Możliwe jest uzyskanie pozytywnej rekomendacji w sytuacji obniżenia ceny BUR.</p>
CADTH 2020	Dzieci ≥ 1 r.ż., u których nie nastąpiło zamknięcie chrząstki nasadowej.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo Rekomendację wydano dla dzieci ≥ 1 r.ż., u których nie nastąpiło zamknięcie chrząstki nasadowej oraz mają następujące cechy kliniczne zgodne z XLH:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipofosfatemia na czczo oraz prawidłowa czynność nerek (zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy na czczo poniżej górnej granicy normy skorygowanej względem wieku), oraz krzywicę potwierdzoną radiologicznie za pomocą całkowitego wyniku wg skali RSS ≥ 2 oraz potwierdzona obecność wariantu genu PHEX u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka <p><u>Uzasadnienie</u> Komitet ekspertów do spraw leków (CDEC) przyznał, że istnieje niezaspokojona potrzeba leczenia XLH i że burosumab jest pierwszym, zatwierdzonym lekiem ukierunkowanym na podstawową patofizjologię nadmiaru FGF23 w XLH.</p>

¹⁸ Zgodnie z informacjami od wnioskodawcy mimo negatywnej rekomendacji NCPE, w maju 2021 roku The Health Service Executive zatwierdził finansowanie burosumabu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Na podstawie analizy modelu kosztów użyteczności stwierdzono małe prawdopodobieństwo, że burosumab będzie opłacalny przy zaproponowanej cenie. Wyniki dla dorosłych były niepewne ze względu na brak odpowiednich danych klinicznych. Pozytywna rekomendacja CADTH uwarunkowana jest obniżeniem ceny leku przez wnioskodawcę.</p> <p>W rekomendacji wskazano dodatkowo, że zdaniem CADTH koszty przeprowadzenia badania w kierunku mutacji PHEX wymaganego w celu potwierdzenia XLH, powinny być po stronie wnioskodawcy.</p>
HAS 2019	XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży z rosnącym szkieletem, z ciężką postacią choroby oporną na leczenie konwencjonalne lub ciężkimi powłkaniem.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Produkt leczniczy Crysvita przynosi wysokie korzyści kliniczne i umiarkowaną kliniczną wartość dodaną w porównaniu z terapią konwencjonalną w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>W rekomendacji omówiono badanie CL301.</p> <p>Pozytywna rekomendacja obejmuje zastosowanie leku w warunkach szpitalnych.</p>
HAS 2021	XLH w populacji pediatrycznej i dorosłych.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rekomendacja obejmuje leczenie ciężkiej postaci XHL opornej na leczenie konwencjonalne oraz w przypadku ciężkich powłkań: u młodzieży, u których występuje choroba kości potwierdzona radiologicznie oraz wzrost kości jest zakończony oraz u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Crysvita w okresie wzrostu kości i u których leczenie należy kontynuować po tym okresie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Crysvita jest wysoki. Alternatywne formy leczenia, nie zapewniają optymalnej skuteczności, a ich profil bezpieczeństwa ogranicza ich zastosowanie u młodzieży z zakończonym wzrostem kości oraz u dorosłych z ciężkimi powłkami.</p> <p>Komitet stwierdził, że produkt leczniczy Crysvita wiąże się z niewielką wartością dodaną w leczeniu młodzieży z potwierdzoną radiologicznie chorobą kości, u których wzrost kości jest zakończony oraz u dorosłych.</p>
G-BA 2022	XLH w populacji dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W dokumencie wskazano, że zastosowanie burosumabu względem terapii konwencjonalnej (fosfor w skojarzeniu z aktywną witaminą D) w populacji pediatrycznej zdaje się przynosić dodatkowe niewymierne korzyści.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ocenę przeprowadzono na podstawie badania CL301.</p> <p>W badaniu nie wystąpił żaden zgon.</p> <p>Istotną statystycznie wyższą skuteczność z leczenia BUR vs komparator odnotowano dla zdolności chodzenia (test 6MWT). Dla oceny wzrostu (wskaźnik Z-score) również stwierdzono istotną statystycznie wyższą korzyść w grupie BUR vs komparator, przy czym istotność kliniczna tego wyniku nie jest jasna z powodu wiekości różnicy między grupami.</p> <p>Dla punktów końcowych takich jak: oczekiwany dystans wg 6MWT, ból, sprawność fizyczna i zmęczenie wg PROMIS, natężenie bólu wg FPS-R, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.</p> <p>W badaniu CL301 nie przedstawiono żadnych użytecznych danych dotyczących jakości życia.</p> <p>W ogólnej ocenie stwierdzono brak istotnych zalet i wad burosumabu w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa.</p> <p>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, dodatkowa korzyść odnosi się do całej populacji pediatrycznej.</p>

Skróty: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*), ALP – fosfataza a kaliczna, BUR – burosumab, CADTH – Canada's drug and health technology agency, FPS-R – skala bólu czytana na podstawie twarzy (ang. *Faces Pain Scale-Revised*), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, PROMIS – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, rhGH – rekombinowany ludzki hormon wzrost (ang. *recombinant human growth hormone*), RSS – wskaźnik nasilenia krzywicy (ang. *Rickets Severity Score*), SMC – Scottish Medicines Consortium, XLH – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach wniosku lek Crysvita

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.05.2023 r., znaki: PLR.4500.528.2023.13.ELA, PLR.4500.529.2023.17.ELA, PLR.4500.530.2023.13.ELA (data wpływu do AOTMiT 15.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915;
- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922;
- Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.05.2023 r., znak OT.423.1.18.2023.3.OG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.06.2023 r.

Problem zdrowotny

Krzywice hipofosfatemiczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphatemia*). Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia.

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

Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X rozpoznawana jest najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń. Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w oparciu o wytyczne kliniczne jako technologię alternatywną dla burosumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjął leczenie konwencjonalne, które składa się z terapii skojarzonej doustnym fosforem z aktywną witaminą D.

Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie CL301 - skuteczność i bezpieczeństwo BUR w porównaniu z terapią konwencjonalną u chorych z XLH w wieku od 1 do ≤ 12 r.ż.

W badaniu CL301 spektrum nieprawidłowości związanych z krzywicą oceniano radiologicznie przy pomocy dwóch skal – RGI-C i RSS. W 64. tygodniu obserwacji odnotowano IS większą poprawę krzywicy u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK we wszystkich punktach końcowych związanych z oceną radiologiczną w skali RGI-C, jak i w skali RSS. Średnia zmiana całkowitego wyniku wg skali RGI-C wyniosła 1,0 pkt (95%CI: 0,7; 1,3), natomiast całkowitego wyniku w skali RSS wyniosła -1,2 pkt (95%CI: -1,6; -0,8). Odpowiedź na leczenie wg RGI-C zdefiniowano jako całkowity wynik RGI-C ≥ 2 . Odpowiedź na leczenie występowała IS częściej wśród pacjentów w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK zarówno w 40. tyg. (72,4% vs 6,3%, OR=39 (7; 212), $p < 0,0001$), jak i w 64. tyg. obserwacji (86,2% vs 18,8%, OR=34 (6; 206), $p=0,0002$).

W 64 tygodniu obserwacji długość w pozycji leżącej lub wzrost w pozycji stojącej IS wzrosły względem wartości początkowych (LSMD = 0,14, 95% CI: 0,0; 0,29). Ponadto, w 64. tyg. obserwacji odnotowano IS większą średnią zmianę wskaźnika z-score dla tempa wzrostu między badanymi grupami (MD=1,09, 95% CI: b/d, $p=0,0047$).

Wzrost stężenia fosforu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}$ oraz wartości wskaźnika TmP/GFR świadczy o skuteczności leczenia. W 40. i 64. tyg. obserwacji odnotowano IS wzrost stężenia fosforu (LSMD odpowiednio 0,23 i 0,22 dla zmiany stężenia wyrażonej w mmol/l) i wzrost wartości wskaźnika TmP/GFR (LSMD odpowiednio 0,43 i 0,4 dla

zmiany wartości wskaźnika TmP/GFR wyrażonej w mmol/l) w grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy TK. W 40. i 64. tyg. odnotowano większy wzrost stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w grupie BUR w porównaniu do TK, nie podano informacji o IS. Stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w 40. tyg. spadło w grupie BUR bardziej niż w grupie TK, natomiast w 64. tyg. wzrosło w obu grupach, w grupie BUR mniej w porównaniu do grupy TK, nie podano informacji o IS.

Charakterystyczny dla XLH jest podwyższony poziom ALP. Obniżenie poziomu ALP świadczy o poprawie zdrowia kości. W 16 tyg. obserwowano IS wyższy spadek stężenia ALP u pacjentów stosujących BUR w porównaniu z TK, średnia procentowa zmiana względem wartości początkowych w grupie BUR wyniosła -18% (SD=11), w grupie TK 0% (SD=21), $p < 0,0001$. Zarówno w 40., jak i 64. tyg. obserwacji średnia procentowa zmiana stężenia ALP była IS większa w grupie BUR w porównaniu do TK (MD odpowiednio -17% i -28%).

Do oceny mobilności u pacjentów ≥ 5 lat wykorzystano 6-minutowy test marszowy (6MWT). W badaniu mobilność raportowano jako odsetek względem wartości przewidywanych dla populacji zdrowej, dostosowanych do wieku i płci.

Początkowo średni odsetek przewidywanego dystansu dla populacji zdrowej wyniósł 76% (SD=15) w grupie stosującej BUR oraz 65% (SD=12) w grupie stosującej TK. Początkowe różnice między grupami dopasowano za pomocą modelu GEE, w 64. tyg. obserwacji odnotowano IS większą poprawę mobilności u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK (LSMD=7, 95%CI: 0,01; 14,52).

Do oceny bólu, funkcjonowania i zmęczenia wykorzystano kwestionariusz PROMIS uzupełniany przez dziecko lub rodzica/opiekuna. Ocenę przeprowadzono u 15 (51,7%) pacjentów w grupie BUR oraz u 20 (62,5%) pacjentów w grupie TK. Wyższy wynik w domenie wskazuje na większe trudności w codziennym funkcjonowaniu chorego, redukcja wyniku na poprawę funkcjonowania, minimalna klinicznie istotna zmiana (MCID) wynosi 3.

W domenie oceniającej ból oraz w domenie oceniającej zmęczenie w 40. tyg. obserwacji odnotowano istotną klinicznie zmianę na korzyść BUR w porównaniu do TK. W domenie oceniającej ból odnotowano istotną statystycznie zmianę w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK (LMSD=-5,02 (95% CI: -9,29; -0,75), $p=0,0212$), w domenie oceniającej zmęczenie zmiana nie była IS.

W badaniu CL301 wykorzystano kwestionariusz SF-10 w wersji dedykowanej dzieciom. W ocenie zdrowia psychicznego (PHS-10) odnotowano wzrost wyników (poprawę) w 40. i 64. tyg. obserwacji, wyniki nie były IS. W ocenie zdrowia psychospołecznego (PPS-10) w 40. tyg. obserwacji odnotowano poprawę wyników, natomiast w 64. tyg. obserwacji pogorszenie. Porównanie wyników między grupami nie było IS. IS różnice względem wartości początkowych odnotowano w ocenie zdrowia psychicznego w grupie stosującej BUR.

Badania CL201 i CL205 – badania bez aktywnej grupy kontrolnej (wyniki dla okres obserwacji 160 tygodni)

Procentowa zmiana (poprawa krzywicy) całkowitego wyniku wg RSS w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL201 w 160. tyg. wyniosła -54%. Natomiast w badaniu CL205 procentowa zmiana całkowitego wyniku wg RSS w 160. tyg. wyniosła -68%. Zmiana względem wartości początkowych w badaniach CL201 i CL205 była IS ($p < 0,0001$). IS różnice względem wartości początkowej raportowano również w zakresie zmiany stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C w badaniu CL205.

Zgodnie z informacją wskazaną w raporcie rejestracyjnym EMA w badaniu CL205 wzrost stężenia fosforu względem wartości początkowych był istotny statystycznie w przypadku każdej wizyty aż do 160. tygodnia. Natomiast w odniesieniu do badania CL201 wskazano, iż maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów osiągnęła wartość powyżej dolnej granicy normy w 88. tygodniu i utrzymywała się do 160. tyg. badania.

Pondadto, w badaniach CL201 i CL205 obserwowano również stałą IS redukcję poziomu ALP utrzymującą się do 160 tyg. obserwacji.

Badania obserwacyjne/opisy przypadków

Wyniki raportowane w badaniach obserwacyjnych, w których uczestniczyli chorzy w wieku ≥ 13 r.ż. oraz opisach przypadków dzieci w wieku 13-17 lat pozostają zgodne z wynikami raportowanymi w uwzględnionych badaniach klinicznych. U pacjentów leczonych BUR raportowano m.in. zwiększenie stężenia fosforu do wartości prawidłowych, które utrzymywało się w czasie, poprawę w zakresie metabolizmu kości (Ewert 2023, Walker 2023, Ertl 2022) oraz poprawę wyników dotyczących oceny radiologicznej w skali RSS względem wartości początkowych (Brener 2022, Paloiian 2022).

Ograniczenia

Jako podstawowe ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla populacji pediatrycznej obejmujących chorych w wieku 13-17 lat.

Warto również zauważyć, iż w opublikowanych dotychczas badaniach (najdłuższe okresy obserwacji ok. 3 lat) brak jest długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu oraz danych dotyczących wpływu na odległe powikłania XLH.

Ponadto, ze względu na krótki okres obserwacji również w odniesieniu do jakości życia pacjentów stosujących burosumab wnioskowanie w zakresie długoterminowej wielkości efektu i znaczeniu klinicznym jest ograniczone.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie CL301

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu CL301. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów stosujących BUR oraz u większości pacjentów stosujących terapię konwencjonalną (100% vs 84,4%, różnica IS). Odnotowano IS częstsze występowanie TEAE prawdopodobnie związanych lub związanych z leczeniem w grupie stosującej BUR vs TK (58,6% vs 21,9%). Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ciężkich TEAE. W żadnej z grup nie odnotowano TEAE prowadzących do zgonu, przerwania leczenia ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem.

W badaniu obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) zdefiniowanych w protokole badania na podstawie informacji dotyczących bezpieczeństwa burosumabu. Odnotowano IS częstsze występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK (51,7% vs 0%). Stwierdzono występowanie nadwrażliwości na leczenie w obu grupach, różnice nie były IS. W żadnej z grup nie odnotowano występowania hiperfosfatemii, mineralizacji ektopowej ani zespołu niespokojnych nóg.

W grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK odnotowano IS częstsze występowanie: kaszlu (51,7% vs 18,8%), nieżyty nosa (24,1% vs 6,3%), biegunki (24,1% vs 6,3%), zaparc (17,2% vs 0,0%), próchnicy zębów (31,0% vs 6,3%), gorączki (55,2% vs 18,8%), rumienia w miejscu wstrzyknięcia (31,0% vs 0,0%), reakcji w miejscu wstrzyknięcia (24,1% vs 0,0%) oraz kontuzji (13,8% vs 0,0%). Dla pozostałych obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic między grupami.

U pacjentów z XLH zalecane jest monitorowanie stężenia wapnia oraz parathormonu (PTH) podczas leczenia. Stwierdzono niewielkie zmiany stężenia wapnia, iPTH oraz wydalania wapnia podczas leczenia BUR w porównaniu do TK.

Wyjściowo u 5 pacjentów w grupie BUR oraz u 9 pacjentów w grupie TK stwierdzono nefrokalcynozę. W 64. tygodniu obserwacji u żadnego z chorych nie nastąpiło pogorszenie ani wystąpienie nefrokalcynozy de novo. U 3 pacjentów w grupie BUR oraz u 7 pacjentów w grupie TK stwierdzono poprawę nefrokalcynozy względem stanu z początku badania, różnica między grupami nie była IS.

Badania obserwacyjne

Wyniki raportowane w badaniach obserwacyjnych obejmowały: w badaniu Ewert 2023 stwierdzono wystąpienie przemijającej hiperfosfatemii u 2 rodzeństwa (2,2%) leczonego w jednym ośrodku. Leczenie przerwano, po czym wznowiono po unormowaniu stężenia fosforu u pacjentów. Stwierdzono występowanie podwyższonego stężenia kalcytriolu u 3 pacjentów (3,2%), jednak nie wiązało się to z wystąpieniem innych działań niepożądanych. Nie odnotowano IS zmian w stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w moczu oraz zmian PTH. Stwierdzono łagodną, utrzymującą się nadczynność przytarczyc u 23% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie rozwinęła się hiperkalcemia.

W badaniu Paloian 2022 po rozpoczęciu terapii BUR wydalanie wapnia nie zmieniło się istotnie, u żadnego z pacjentów w trakcie leczenia nie rozwinęła się nefrokalcynozą. U jednego z pacjentów rozwinął się ropień zębowy, który skutecznie wyleczono. U żadnego z pacjentów nie wprowadzono zmian dawkowania BUR, żaden pacjent nie przerwał stosowania BUR ani nie wrócił do leczenia konwencjonalnego. W 12. mies. terapii odnotowano IS obniżenie stężenia iPTH względem wartości wyjściowej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności burosumabu (BUR, Crysvita) w populacji docelowej zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. populacji chorych 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.

Wnioskowaną interwencję porównano z terapią konwencjonalną, tj. doustny fosfor + aktywna witamina D.

[REDACTED]

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności BUR co wpłynęło na konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych (horyzont dożywotni).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Crysvita (burosumab, BUR) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

[REDACTED]

[REDACTED]

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Liczebność populacji w analizie wnioskodawcy [REDACTED]. Biorąc pod uwagę brak danych epidemiologicznych, jak również danych z rejestrów klinicznych dotyczących populacji pacjentów z XLH w Polsce, należy wskazać na brak możliwości weryfikacji przedłożonych oszacowań.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych (NICE 2018, SMC 2020, PBAC 2022, NCPE 2020, CADTH 2020, HAS 2019, HAS 2021, G-BA 2022) dot. leczenia XLH z zastosowaniem burosumabu u dzieci i młodzieży.

Wśród zidentyfikowanych rekomendacji odnaleziono 7 pozytywnych decyzji refundacyjnych (w tym jedna pozytywna warunkowo CADTH 2020): G-BA 2022, HAS 2019, HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2020 oraz NICE 2018. Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się, iż istnieje silne zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne leczenie XLH, a wyniki badań dla burosumabu zdają się wskazywać, iż zastosowanie leku Crysvita związane jest z dodatkową korzyścią kliniczną przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Kanadyjska Agencja wydała pozytywną rekomendację pod warunkiem obniżenia ceny. Podobną decyzję wydała australijska Agencja PBAC, wydając dwie negatywne rekomendacje w 2021 i 2022 r., przy czym w 2022 r. wydano pozytywną rekomendację dot. leczenia XLH u dzieci i młodzieży po obniżeniu ceny leku. Irlandzka Agencja NCPE w 2020 roku również wydała negatywną rekomendację dotyczącą stosowania leku Crysvita, gdyż cena burosumabu była zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH. Niemniej zgodnie z informacją otrzymaną od wnioskodawcy mimo negatywnej rekomendacji NCPE, w maju 2021 roku The Health Service Executive zatwierdził finansowanie burosumabu.

Wśród ograniczeń oceny leku Crysvita wskazuje się brak danych dot. zastosowania leku Crysvita u dzieci w wieku 13-17 lat (NICE 2018, CMS 2020, PBAC 2022b), przy czym warto zaznaczyć, iż niemiecka agencja G-BA wskazuje, że biorąc pod uwagę, iż 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, dodatkowa korzyść z zastosowania leku Crysvita odnosi się do całej populacji pediatrycznej.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego

Uwagi dodatkowe

W związku z zawartą w zleceniu Ministerstwa Zdrowia dodatkową prośbą o ocenę części „Monitorowanie programu lekowego”, następujące pytanie zostało skierowane do ekspertów klinicznych: *Czy wskaźniki skuteczności terapii w części "Monitorowanie programu lekowego" w projekcie programu lekowego są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii dostępnych w ramach programu lekowego? Jeśli nie, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które byłyby właściwe.*

Pani prof. Jolanta Wierzba oraz prof. Mieczysław Walczak określili podane wskaźniki jako wystarczające. Profesor Jolanta Sykut-Cegielska w ramach odpowiedzi wskazała: *Tak, o ile właściwe dane zostaną zawarte w SMPT.*

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W rozdz. 6.1.3. przedstawiono zestawienie rocznych kosztów leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, przy czym nie przedstawiono szczegółowej metodologii ich oszacowania.</p> <p>Ponadto, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął następujące założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	TAK/NIE	<p>W odniesieniu do niepewności założenia dotyczącego [redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na brak badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów w wieku od 13 do 18 r.ż. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ze względów formalnych należy przeprowadzić oszacowania ceny leku, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER dla ww. populacji.</p>	NIE	<p>W odpowiedzi podtrzymano stanowisko wyrażone w przedłożonych analizach wskazując, iż analizie klinicznej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższą skuteczność burosumabu w stosunku do komparatora we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, nie jest wymagane oszacowanie ceny zgodnej z art. 13 ust 3. Ustawy.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Baradhi 2022 Baradhi K. Dramatic Transformation After Burosumab in a Young Boy With X-linked Hypophosphatemia: A Life-Changing Saga. *Cureus*. 2022 Feb 17;14(2):e22340. doi: 10.7759/cureus.22340. PMID: 35371638; PMCID: PMC8938246.
- Boot 2019 Boot A., Carpenter T.O., Högler W. i in., 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, *Hormone Research in Paediatrics* 2019 91 Supplement 1 (24-)
- Brener 2022 Brener R, Zeitlin L, Lebenthal Y, Brener A. Dental health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) after three years of burosumab therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 15;13:947814. doi: 10.3389/fendo.2022.947814. PMID: 36051396; PMCID: PMC9425915.
- CADTH 2020 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]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020
- EMA 2019 European Medicines Agency, Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended, Crysvita®, EMA/566422/2019, 2019, 1-27
- EMA 2020a European Medicines Agency, Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended, Crysvita®, EMA/566591/2020, 2020, 1-33
- EMA 2020b European Medicines Agency, Assessment report, Crysvita®, EMA/423776/2020, 2020, 1-151
- Ertl 2022 Ertl D. A., Le Lorier J., Gleiss A. i in., Growth pattern in children with X-linked hypophosphatemia treated with burosumab and growth hormone, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022, 17(1), 1-12.
- Ewert 2023 Ewert A., Rehberg M., Schlingmann K. P. i in., Effects of burosumab treatment on mineral metabolism in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2023, dgad223.
- Gadion 2022 Gadion M., Hervé A., Herrou J. i in., Burosumab and Dental Abscesses in Children With X-Linked Hypophosphatemia, *JBMR plus* 2022, 6(11), e10672.
- Imel 2019 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. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3. Epub 2019 May 16. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):120. PMID: 31104833; PMCID: PMC7179969.
- Jurca 2022 Jurca CM, Iuhos O, Kozma K, Petchesi CD, Zaha DC, Bembea M, Jurca S, Paul C, Jurca AD. Effects of Burosumab Treatment on Two Siblings with X-Linked Hypophosphatemia. Case Report and Literature Review. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 4;13(8):1392. doi: 10.3390/genes13081392. PMID: 36011303; PMCID: PMC9407333.
- Martín Ramos 2020 Martín Ramos S, Gil-Calvo M, Roldán V, Castellano Martínez A, Santos F. Positive Response to One-Year Treatment With Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *Front Pediatr*. 2020 Feb 18;8:48. doi: 10.3389/fped.2020.00048. PMID: 32133333; PMCID: PMC7040476.
- Mindler 2022 Mindler GT, Stauffer A, Kranzl A, Penzkofer S, Ganger R, Radler C, Haeusler G, Raimann A. Persistent Lower Limb Deformities Despite Amelioration of Rickets in X-Linked Hypophosphatemia (XLH) - A Prospective Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 24;13:866170. doi: 10.3389/fendo.2022.866170. PMID: 35399930; PMCID: PMC8987359.
- Padidela 2021 Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int*. 2021 May;108(5):622-633. doi: 10.1007/s00223-020-00797-x. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33484279; PMCID: PMC8064984.
- Paloian 2022 Paloian NJ, Nemeth B, Sharafinski M, Modaff P, Steiner RD. Real-world effectiveness of burosumab in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. 2022 Nov;37(11):2667-2677. doi: 10.1007/s00467-022-05484-7. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35211790.
- Walker 2023 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, *Archives of Disease in Childhood* 2023, 108(5), 379-384.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BPABG 2020 Padidela R, Cheung MS, Saraff V i in., Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(10):1051-1056.
- CADTH 2020 CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation May 2020, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0602%20Crysvita%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%202029%2C%202020_For%20posting.pdf (data dostęp: 19.07.2023 r.)

G-BA 2022	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: 19.07.2023 r.)
González-Lamuno 2022	González-Lamuno D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X: un consenso basado en el método ADAPTE. Med Clin (Barc). 2022;159:152.
Haffner 2019	Haffner D, Emma F, Eastwood DM i in., Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. 2019 Jul;15(7):435-455.
HAS 2019	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY CRYSVITA (burosumab) January 2019, drug affecting bone mineralisation in the treatment of X-linked hypophosphataemia, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/crysvita_summary_ct16912.pdf (data dostępu: 19.07.2023 r.)
HAS 2021	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 2 JUNE 2021, burosumab CRYSVITA 10 mg solution for injection CRYSVITA 20 mg solution for injection CRYSVITA 30 mg solution for injection New indication, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/crysvita_02062021_summary_ct19067.pdf (data dostępu: 19.07.2023 r.)
Laurent 2021	Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, Bravenboer B, Velkeniers B, Lammens J, Harvengt P, Cavalier E, Kaux J-F, Lombet J, De Waele K, Verroken C, van Hoeck K, Mortier GR, Levchenko E and Vande Walle J (2021) Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. Front. Endocrinol. 12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543
NCPE 2020	Cost-effectiveness of burosumab (Crysvita®) for the treatment of X-linked hypophosphataemia with radiographic evidence of bone disease in children one year of age and older and adolescents with growing skeletons. https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/03/Technical-summary-burosumab-12.03.2020.pdf (data dostępu 19.07.2023 r.)
NICE 2018	Burosumab for treating Xlinked hypophosphataemia in children and young people, Highly specialised technologies guidance Published: 10 October 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-children-and-young-people-pdf-1394907605701 (data dostępu: 19.07.2023 r.)
PBAC 2022	Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting with May 2022 Addendum, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml (data dostępu: 19.07.2023 r.)
RACGP 2022	Sandy JL, Simm PJ, Biggin A i in., Clinical practice guidelines for paediatric X-linked hypophosphataemia in the era of burosumab. J Paediatr Child Health. 2022 May;58(5):762-768.
SMC 2020	Burosumab 10mg, 20mg, and 30mg solution for injection (Crysvita®), 10 January 2020, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5067/umar-burosumab-crysvita-final-jan-2020-amended-150120-for-website.pdf (data dostępu: 19.07.2023 r.)
Trombetti 2022	Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML i in., Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia, Nat Rev Endocrinol. 2022 Jun;18(6):366-384.

Pozostałe publikacje

ChPL Crysvita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 6.07.2023 r.)
Dane GUS – waga osób w wieku 0-14	Waga osób w wieku 0-14 lat. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2021 r.; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html
Hawley 2020	Hawley S., Shaw N.J., Delmestri A., Prieto-Alhambra D., i in., Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis, J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):e871–8
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie stomatologiczne	Zarządzenie Nr 140/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 7/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 stycznia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dane otrzymane od wnioskodawcy (materiały niepubl kowane)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA Sp. z o.o., [REDACTED], wersja 1.2, Warszawa, czerwiec 2023
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych dla leku Crysvita (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, Warszawa, czerwiec 2023
- Załącznik 7. Projekt programu lekowego