



IGNORANTIA NOCET

# Crysvita<sup>®</sup> (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dorosłych

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 11.09.2025 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

11 września 2025 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie DPL.423.1.2.2025.7.KP z dnia 21 sierpnia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 kwietnia 2025 r.

| Autorzy       | Wykonywane zadania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Koncepcja analizy</li> <li>Kontrola jakości</li> <li>Kontrola merytoryczna</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>Opracowywanie wyników i wniosków</li> <li>Kontrola obliczeń</li> <li>Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>Dyskusja</li> </ul>                                                                                            |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena krytyczna przeglądów systematycznych</li> <li>Opracowywanie wyników i wniosków</li> <li>Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>Kontrola obliczeń</li> <li>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>Ocena stosunku korzyści do ryzyka</li> <li>Opis analizy statystycznej</li> <li>Podsumowanie i wnioski końcowe</li> </ul>  |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>Ocena krytyczna przeglądów systematycznych</li> <li>Opracowywanie wyników i wniosków</li> <li>Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>Opis ograniczeń</li> </ul>                                                                                                      |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>Opracowanie punktów końcowych</li> <li>Opracowanie bibliografii oraz indeksu skrótów</li> <li>Ekstrakcja wyników</li> <li>Ocena jakości badania RCT</li> <li>Profil bezpieczeństwa</li> <li>Charakterystyka badań włączonych do analizy</li> <li>Dyskusja</li> <li>Podsumowanie</li> </ul> |

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

### Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>                                                                               | <b>12</b> |
| <b>Streszczenie .....</b>                                                                                 | <b>17</b> |
| <b>1. Cel analizy.....</b>                                                                                | <b>23</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>                                                                                   | <b>23</b> |
| <b>3. Przegląd systematyczny .....</b>                                                                    | <b>25</b> |
| 3.1. Źródła danych .....                                                                                  | 25        |
| 3.2. Selekcja odnalezionych badań .....                                                                   | 26        |
| 3.3. Ocena jakości badań.....                                                                             | 26        |
| 3.4. Strategia wyszukiwania .....                                                                         | 27        |
| 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....                                                         | 28        |
| 3.6. Badania włączone .....                                                                               | 31        |
| 3.6.1. Opracowania wtórne .....                                                                           | 34        |
| 3.6.2. Badania pierwotne .....                                                                            | 35        |
| 3.6.3. Dodatkowe publikacje .....                                                                         | 65        |
| 3.7. Ekstrakcja danych .....                                                                              | 65        |
| 3.8. Ocena jakości informacji .....                                                                       | 67        |
| 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....                                                   | 70        |
| <b>4. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w porównaniu z PLC w badaniu randomizowanym.....</b> | <b>74</b> |
| 4.1. Homeostaza fosforanów.....                                                                           | 74        |
| 4.1.1. Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN .....                               | 74        |

---

|                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.2. Stężenie fosforanów, 1,25(OH) <sub>2</sub> D i wskaźnik TmP/GFR.....                                     | 75        |
| 4.1.3. Stężenie wapnia, wydalanie wapnia, iPTH .....                                                            | 78        |
| 4.2. Metabolizm kości.....                                                                                      | 79        |
| 4.2.1. Aktywność BALP .....                                                                                     | 79        |
| 4.2.2. Stężenie markerów tworzenia i resorpcji kości .....                                                      | 80        |
| 4.3. Wynik testu 6MWT .....                                                                                     | 80        |
| 4.4. Gojenie złamań .....                                                                                       | 81        |
| 4.4.1. Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania .....             | 81        |
| 4.4.2. Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania..... | 82        |
| 4.5. Wyniki kwestionariusza WOMAC i BPI-SF .....                                                                | 83        |
| <b>5. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w przedłużeniu badania randomizowanego .....</b>           | <b>86</b> |
| 5.1. Homeostaza fosforanów.....                                                                                 | 86        |
| 5.1.1. Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN .....                                     | 86        |
| 5.1.2. Stężenie fosforanów, 1,25(OH) <sub>2</sub> D i wskaźnik TmP/GFR.....                                     | 87        |
| 5.1.3. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH .....                                                            | 88        |
| 5.2. Metabolizm kości.....                                                                                      | 89        |
| 5.2.1. Aktywność BALP.....                                                                                      | 89        |
| 5.2.2. Zmiana stężenia markerów tworzenia i resorpcji kości .....                                               | 90        |
| 5.3. Wynik testu 6MWT .....                                                                                     | 90        |
| 5.4. Gojenie złamań .....                                                                                       | 91        |

---

---

|                                                                                                                           |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.4.1. Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania..... | 91         |
| 5.4.2. Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania .....                       | 91         |
| 5.5. Wyniki zgłaszane przez chorych .....                                                                                 | 92         |
| 5.5.1. Wyniki kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI .....                                                                   | 92         |
| <b>6. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w badaniu <i>BUR02</i> .....</b>                                     | <b>95</b>  |
| 6.1. Homeostaza fosforanów.....                                                                                           | 96         |
| 6.1.1. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy .....                                                                        | 96         |
| 6.1.2. Wskaźnik TmP/GFR.....                                                                                              | 97         |
| 6.1.3. Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy .....                                                                  | 98         |
| 6.2. Wyniki testu 6MWT .....                                                                                              | 99         |
| 6.3. Wyniki zgłaszane przez chorych .....                                                                                 | 100        |
| 6.3.1. Wyniki kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI .....                                                                   | 100        |
| 6.4. Stosowanie leków przeciwbólowych i opioidów .....                                                                    | 104        |
| <b>7. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w badaniach jednoramiennych.....</b>                                 | <b>106</b> |
| 7.1. Ocena osteomalacji.....                                                                                              | 106        |
| 7.1.1. Ocena objętości osteoidu, grubości osteoidu i powierzchni osteoidu.....                                            | 106        |
| 7.1.2. Opóźnienie mineralizacji kości .....                                                                               | 107        |
| 7.2. Homeostaza fosforanów.....                                                                                           | 108        |
| 7.2.1. Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN .....                                               | 108        |

---

|                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.2.2. Stężenie fosforanów, 1,25(OH) <sub>2</sub> D, 25(OH)D, wapnia, kreatyniny i wskaźnik TmP/GFR ..... | 108        |
| 7.2.3. Stężenie wewnątrzkomórkowe fosforanów nieorganicznych oraz tempo syntezy ATP .....                 | 115        |
| 7.3. Metabolizm kości.....                                                                                | 116        |
| 7.3.1. Aktywność BALP .....                                                                               | 116        |
| 7.3.2. Zmiana stężenia markerów tworzenia i resorpcji kości .....                                         | 117        |
| 7.4. Gojenie złamań .....                                                                                 | 117        |
| 7.5. Wyniki zgłaszane przez chorych .....                                                                 | 118        |
| 7.5.1. Wynik kwestionariusza BPI .....                                                                    | 119        |
| 7.6. Wyniki testów sprawności fizycznej.....                                                              | 120        |
| 7.6.1. Testy oceniające siłę kończyn górnych i dolnych.....                                               | 121        |
| <b>8. Ocena skuteczności praktycznej burosumabu w badaniach jednoramiennych</b>                           | <b>123</b> |
| 8.1. Homeostaza fosforanów.....                                                                           | 124        |
| 8.1.1. Stężenie fosforanów w surowicy .....                                                               | 124        |
| 8.1.2. Stężenie fosforanów w surowicy >LLN .....                                                          | 127        |
| 8.1.3. Stężenie witaminy D w surowicy .....                                                               | 129        |
| 8.1.4. Stężenie PTH w surowicy.....                                                                       | 131        |
| 8.1.5. Stężenie wapnia w surowicy.....                                                                    | 133        |
| 8.2. Metabolizm kości.....                                                                                | 135        |
| 8.2.1. Aktywność ALP/BALP w surowicy .....                                                                | 135        |
| 8.2.2. Wskaźnik TmP/GFR.....                                                                              | 137        |

---

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.2.3. Stężenie CTx w surowicy .....                                     | 139 |
| 8.3. Stężenie hemoglobiny w surowicy.....                                | 139 |
| 8.4. Gojenie złamań .....                                                | 139 |
| 8.5. Wyniki testów sprawności fizycznej.....                             | 140 |
| 8.5.1. Siła kończyn dolnych i siła uścisku dłoni.....                    | 140 |
| 8.5.2. Wynik testu 6MWT .....                                            | 141 |
| 8.5.3. Wynik testu SPPB .....                                            | 142 |
| 8.5.4. Wynik testu wstawania z pozycji siedzącej i testu chodzenia ..... | 143 |
| 8.5.5. Prawidłowy wynik testu wstawania z pozycji siedzącej.....         | 144 |
| 8.5.6. Wynik kwestionariusza IPAQ.....                                   | 145 |
| 8.5.7. Zmiana wyniku testu TUG .....                                     | 145 |
| 8.6. Wyniki zgłaszane przez chorych .....                                | 146 |
| 8.6.1. Wynik kwestionariusza BPI-SF.....                                 | 146 |
| 8.6.2. Wynik kwestionariusza BPI .....                                   | 147 |
| 8.6.3. Wynik kwestionariusza WOMAC .....                                 | 149 |
| 8.6.4. Wynik kwestionariusza EQ-5D-5L .....                              | 151 |
| 8.6.5. Wynik kwestionariusza dotyczącego zmęczenia .....                 | 153 |
| 8.6.6. Wynik w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu.....           | 153 |
| 8.6.7. Wynik kwestionariusza HAQ .....                                   | 154 |
| 8.6.8. Wynik kwestionariusza RAPID3 .....                                | 154 |
| 8.7. Stosowanie opioidów .....                                           | 155 |
| 8.8. Indeks masy mięśni szkieletowych (SMI) .....                        | 156 |

---

|                                                                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>9. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w porównaniu z PLC w badaniu randomizowanym .....</b>                                    | <b>157</b> |
| 9.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....                                                                                        | 157        |
| 9.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania .....                                                                  | 160        |
| 9.3. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....                                                                 | 162        |
| 9.4. Ocena zwapnienia serca i nefrokalcynozy .....                                                                             | 166        |
| <b>10. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w przedłużeniu badania randomizowanego</b>                                              | <b>168</b> |
| 10.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....                                                                                       | 168        |
| 10.2. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....                                                                | 169        |
| 10.3. Ocena nefrokalcynozy .....                                                                                               | 171        |
| <b>11. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w badaniu <i>BUR02</i> .....</b>                                                        | <b>171</b> |
| <b>12. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w eksperymentalnym badaniu jednoramiennym.....</b>                                      | <b>174</b> |
| 12.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....                                                                                     | 174        |
| 12.1.2. Zdarzenia niepożądane .....                                                                                            | 175        |
| 12.1.3. Zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania .....                                                                   | 176        |
| <b>13. Ocena skuteczności praktycznej burosumabu w porównaniu z terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną wit. D.....</b> | <b>177</b> |
| 13.1.1. Homeostaza fosforanów .....                                                                                            | 178        |
| 13.1.2. Wyniki zgłaszane przez chorych .....                                                                                   | 186        |
| 13.1.3. Wynik testu TUG .....                                                                                                  | 192        |
| <b>14. Ocena bezpieczeństwa praktycznego burosumabu .....</b>                                                                  | <b>195</b> |

---

|                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 14.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....                                                              | 195        |
| <b>15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>                                                    | <b>197</b> |
| <b>16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>                                                       | <b>198</b> |
| 16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....                                                 | 198        |
| 16.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności .....                                             | 198        |
| 16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....                                      | 200        |
| 16.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....                                                     | 201        |
| 16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....                                        | 203        |
| 16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....                  | 203        |
| <b>17. Ograniczenia.....</b>                                                                          | <b>205</b> |
| <b>18. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>                                                       | <b>210</b> |
| 18.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BUR.....                                                    | 210        |
| 18.2. Badanie <i>XLH DMP</i> – BUR vs terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D ..... | 216        |
| 18.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa                     | 217        |
| 18.4. Wnioski .....                                                                                   | 217        |
| <b>19. Dyskusja .....</b>                                                                             | <b>219</b> |
| <b>20. Załączniki .....</b>                                                                           | <b>225</b> |
| 20.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych .....                                         | 225        |
| 20.2. Załączniki – dodatkowe wyniki skuteczności do badania <i>BUR02</i> .....                        | 228        |
| 20.2.1. Stężenie fosforanów w surowicy .....                                                          | 228        |

---

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 20.2.2. Maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów .....                     | 230 |
| 20.2.3. Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy .....                    | 232 |
| 20.2.4. Wynik testu 6MWT .....                                               | 234 |
| 20.2.5. WOMAC, BPI-SF i BFI .....                                            | 235 |
| 20.3. Wyniki skuteczności z badania <i>Arcidiacono 2025</i> .....            | 240 |
| 20.4. Dodatkowe wyniki skuteczności z badania <i>XLH DMP</i> .....           | 242 |
| 20.5. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....                    | 244 |
| 20.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....                         | 245 |
| 20.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....                       | 245 |
| 20.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..... | 246 |
| 20.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....               | 249 |
| 20.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....         | 251 |
| 20.10.1. <i>CL303</i> .....                                                  | 251 |
| 20.10.2. <i>BUR02</i> .....                                                  | 255 |
| 20.10.3. <i>CL304</i> .....                                                  | 258 |
| 20.10.4. <i>Insogna 2024</i> .....                                           | 261 |
| 20.10.5. [REDACTED] .....                                                    | 263 |
| 20.10.6. <i>Orlando 2024</i> .....                                           | 265 |
| 20.10.7. <i>Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025</i> .....                     | 268 |
| 20.10.8. <i>Krishna 2023</i> .....                                           | 273 |
| 20.10.9. <i>XLH DMP</i> .....                                                | 275 |
| 20.11. Skale oceny jakości badań .....                                       | 282 |

---

|            |                                                                                                            |            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 20.12.     | Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....                                                  | 292        |
| 20.13.     | Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....   | 294        |
| <b>21.</b> | <b>Spis tabel .....</b>                                                                                    | <b>296</b> |
| <b>22.</b> | <b>Spis rysunków .....</b>                                                                                 | <b>305</b> |
| <b>23.</b> | <b>Bibliografia.....</b>                                                                                   | <b>309</b> |
| 23.1.      | Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA .....  | 309        |
| 23.2.      | Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA ..... | 311        |
| 23.3.      | Pozostałe referencje bibliograficzne .....                                                                 | 324        |

---

## Indeks skrótów

| Skrót      | Rozwinięcie                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| µg         | mikrogram                                                                                                                                                   |
| 6MWT       | ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego chodu                                                                                                    |
| ADA        | ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciwko lekowi                                                                                             |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków |
| AE         | ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane                                                                                                          |
| AESI       | ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania                                                          |
| ALP        | ang. <i>alkaline phosphate</i> – fosfataza alkaliczna                                                                                                       |
| AMSTAR 2   | ang. <i>a measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis</i> – skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz                 |
| ANC        | ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii                                                                                      |
| AOTMiT     | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce                                                                                                 |
| APD        | analiza problemu decyzyjnego                                                                                                                                |
| ATT        | ang. <i>average treatment effect on the treated</i> – średni efekt leczenia w grupie leczonej                                                               |
| AUC        | ang. <i>area under the curve</i> – pole pod krzywą                                                                                                          |
| B          | współczynnik regresji                                                                                                                                       |
| b/d        | brak danych                                                                                                                                                 |
| BALP       | ang. <i>bone alkaline phosphatase</i> – kostna fosfataza alkaliczna                                                                                         |
| BFI        | ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i> – krótka skala oceny zmęczenia                                                                                          |
| BMI        | ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała                                                                                                           |
| BPI        | ang. <i>Brief Pain Inventory</i> – krótka skala oceny bólu                                                                                                  |
| BUR        | burosumab                                                                                                                                                   |
| CADTH      | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych                                          |
| ChPL       | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                        |
| CKD-EPI    | ang. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> – współpraca w zakresie epidemiologii przewlekłej choroby nerek                               |
| CI         | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności                                                                                                         |
| CMH        | ang. <i>Cochran-Mantel-Haenszel test</i> – test Cochran-Mantela-Haenszela                                                                                   |
| CTCAE      | ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych                               |
| CTx        | ang. <i>Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide</i> – C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I                                         |
| DMP        | ang. <i>Disease Monitoring Program</i> – program monitorowania chorób                                                                                       |
| EAG        | ang. <i>external assessment group</i> – zewnętrzna grupa oceniająca                                                                                         |
| FCS        | ang. <i>fully conditional specification</i> – pełna specyfikacja warunkowa                                                                                  |
| EAP        | ang. <i>Early Access Program</i> – program wczesnego dostępu                                                                                                |

| Skrót      | Rozwinięcie                                                                                                     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| eGFR       | ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej               |
| EMA        | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków                                            |
| EQ-5D-5L   | ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i> – kwestionariusz pomiaru jakości życia        |
| EQ-VAS     | ang. <i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i> – europejska skala wizualno analogowa                |
| FAS        | ang. <i>The Full Analysis Set</i> – pełny zestaw analiz                                                         |
| FDA        | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków                             |
| FE         | ang. <i>fractional excretion</i> – frakcyjne wydalenie                                                          |
| FGF23      | ang. <i>fibroblast growth factor 23</i> – czynnik wzrostu fibroblastów 23                                       |
| G-BA       | niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i> – Federalny Komitet Wspólny                                             |
| GCP        | ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna                                                   |
| GEE        | ang. <i>generalized estimating equation</i> – uogólnione równanie estymacyjne                                   |
| GF         | ang. <i>glomerular filtrate</i> – przesącz kłębuszkowy                                                          |
| HAQ        | ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia                                      |
| HR         | ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny                                                                      |
| HRQoL/HRQL | ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia                           |
| Hz         | herc                                                                                                            |
| IBM        | ang. <i>International Business Machines Corporation</i> – Międzynarodowa Korporacja Maszyn Biznesowych          |
| iFGF23     | ang. <i>Intact Fibroblast Growth Factor 23</i> – nienaruszony czynnik wzrostu fibroblastów 23                   |
| IHE        | ang. <i>Institute of Health Economics</i> – Instytut Ekonomiki Zdrowia                                          |
| IPAQ       | ang. <i>International Physical Activity Questionnaire</i> – Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej  |
| iPTH       | ang. <i>intact parathormone</i> – nienaruszony parathormon                                                      |
| IPTW       | ang. <i>inverse probability of treatment weighting</i> – metoda ważenia odwrotnego prawdopodobieństwem leczenia |
| IQR        | ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartylowy                                                       |
| IRWS       | ang. <i>Interactive Web Response System</i> – interaktywny system odpowiedzi                                    |
| IS         | istotność statystyczna                                                                                          |
| ITT        | ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem                                      |
| KOOS       | ang. <i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i> – skala oceny stawu kolanowego                         |
| kRU/l      | ang. <i>kilo-Relative Units per liter</i> – względne kilo jednostki na litr                                     |
| LLN        | ang. ang. <i>lower limit of normal</i> – dolna granica normy                                                    |
| LMS        | moc transformacji Boxa-Coxa, mediana i uogólniony współczynnik zmienności                                       |
| LS         | ang. <i>least squares</i> – metoda najmniejszych kwadratów                                                      |
| LSM        | ang. <i>least squares mean</i> – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów                                 |
| LSMD       | ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich liczona metodą najmniejszych kwadratów             |

| Skrót  | Rozwinięcie                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| m.c.   | masa ciała                                                                                                                                                                                                                                             |
| MCID   | ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie                                                                                                                                                             |
| MD     | ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich                                                                                                                                                                                                         |
| MET    | ang. <i>metabolic equivalent of task</i> – ekwiwalent metaboliczny                                                                                                                                                                                     |
| mg/dl  | miligram na decylitr                                                                                                                                                                                                                                   |
| MI     | ang. <i>multiple imputation</i> – wielokrotna imputacja                                                                                                                                                                                                |
| mies.  | miesiąc                                                                                                                                                                                                                                                |
| mmol/l | milimol na litr                                                                                                                                                                                                                                        |
| MRS    | ang. <i>magnetic resonance spectroscopy</i> – spektroskopia rezonansu magnetycznego                                                                                                                                                                    |
| MZ     | Minister Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                       |
| n      | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie                                                                                                                                                                                                 |
| N      | liczba chorych w grupie                                                                                                                                                                                                                                |
| n/d    | nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                            |
| ng/ml  | nanogram/mililitr                                                                                                                                                                                                                                      |
| NICE   | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii                                                                                                                               |
| nmol/l | nanomol na litr                                                                                                                                                                                                                                        |
| NNH    | ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |
| NNT    | ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego                             |
| n/o    | nie określono                                                                                                                                                                                                                                          |
| NOS    | ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> – Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale                                                                                                                                                                             |
| np.    | na przykład                                                                                                                                                                                                                                            |
| NR     | nie raportowano                                                                                                                                                                                                                                        |
| O.Th   | ang. <i>osteoid thickness</i> – grubość osteoidu                                                                                                                                                                                                       |
| OBS    | okres obserwacji                                                                                                                                                                                                                                       |
| OR     | ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans                                                                                                                                                                                                                  |
| OS/BS  | ang. <i>osteoid surface/bone surface</i> – powierzchnia osteoidu                                                                                                                                                                                       |
| OV/BV  | ang. <i>osteoid volume/bone volume</i> – objętość osteoidu                                                                                                                                                                                             |
| p      | ang. <i>probability</i> – wartość prawdopodobieństwa                                                                                                                                                                                                   |
| P1NP   | ang. <i>procollagen type 1 amino-terminal propeptide</i> – N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I                                                                                                                                                      |
| PAS    | ang. <i>Primary Analysis Set</i> – pierwotny zestaw analiz                                                                                                                                                                                             |
| PBAC   | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Komitet doradczy ds. Świadczeń farmaceutycznych                                                                                                                                               |
| pg/ml  | pikogram na mililitr                                                                                                                                                                                                                                   |
| PHEX   | ang. <i>phosphate regulating endopeptidase homologue gene</i> – gen homologu endopeptydazy regulującej fosforany                                                                                                                                       |

| Skrót     | Rozwinięcie                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PHS-10    | ang. <i>physical summary scale</i> – wynik kwestionariusza SF-10 dotyczący zdrowia psychicznego                                                                                                                                     |
| PICOS     | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka                                                                                      |
| Pi/D      | ang. <i>phosphate and active vitamin D</i> – fosforany i aktywna witamina D                                                                                                                                                         |
| PK        | punkt końcowy                                                                                                                                                                                                                       |
| pkt       | punkt                                                                                                                                                                                                                               |
| PLC       | placebo                                                                                                                                                                                                                             |
| pmol/l    | pikomol na litr                                                                                                                                                                                                                     |
| PRISMA    | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz                                                                     |
| PRO       | ang. <i>patient reported outcome</i> – wyniki zgłoszone przez chorego                                                                                                                                                               |
| PROMIS    | ang. <i>Patient Reported Outcome Measurement Information System</i> – formularz informacji o ocenianym przez chorego wyniku leczenia                                                                                                |
| PROMIS PF | ang. <i>PROMIS Physical Function</i> – skala sprawności fizycznej w systemie PROMIS                                                                                                                                                 |
| PS        | ang. <i>propensity score</i> – wynik skłonności                                                                                                                                                                                     |
| PSS-10    | ang. <i>psychosocial summary scale</i> – wynik kwestionariusza SF-10 dotyczący zdrowia psychospołecznego                                                                                                                            |
| PT/APTT   | ang. <i>prothrombin time/activated partial thromboplastin time</i> – czas protrombinowy/czas częściowej tromboplastyny                                                                                                              |
| PTH       | parathormon                                                                                                                                                                                                                         |
| ROC       | ang. <i>receiver operating characteristic</i> – krzywa ROC (narzędzie statystyczne używane do oceny jakości dwuklasowych modeli klasyfikacyjnych, np. takich które przewidują “występowanie” vs “niewystępowanie” danego zdarzenia) |
| Q2W       | co 2 tygodnie                                                                                                                                                                                                                       |
| Q4W       | co 4 tygodnie                                                                                                                                                                                                                       |
| qBEI      | ang. <i>quantitative Backscattered Electron Imaging</i> – ilościowe obrazowanie elektronów rozproszonych wstecznie                                                                                                                  |
| r.ż.      | rok życia                                                                                                                                                                                                                           |
| RAPID3    | ang. <i>Routine Assessment of Patient Index Data 3</i> – Rutynowa Ocena Danych Pacjenta (3 domeny)                                                                                                                                  |
| RCT       | ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne                                                                                                                                                           |
| RD        | ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka                                                                                                                                                                                        |
| RGI-C     | ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych                                                                                                                 |
| RR        | ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne                                                                                                                                                                                         |
| RTG       | badanie rentgenowskie                                                                                                                                                                                                               |
| s.c.      | ang. <i>subcutaneous</i> – podskórze                                                                                                                                                                                                |
| SAS       | ang. <i>Safety Analysis Set</i> – zestaw analiz dot. bezpieczeństwa                                                                                                                                                                 |
| SD        | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe                                                                                                                                                                             |
| SDS       | ang. <i>Safety Data Sheet</i> – karta charakterystyki bezpieczeństwa                                                                                                                                                                |
| SE        | ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy                                                                                                                                                                                       |
| SF-10     | ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz dotyczący oceny stanu zdrowia                                                                                                                                                 |

| Skrót     | Rozwinięcie                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMC       | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkockie konsorcjum ds. leków                                                                                                                                                                  |
| SMD       | ang. <i>standardized mean difference</i> – ustandaryzowana różnica średnich                                                                                                                                                                |
| SPPB      | ang. <i>Short Physical Performance Battery</i> – krótki test sprawności fizycznej                                                                                                                                                          |
| SPSS      | ang. <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> – pakiet statystyczny SPSS                                                                                                                                                         |
| TEAE      | ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w trakcie leczenia                                                                                                                                          |
| TEAS      | ang. <i>Treatment Extension Analysis Set</i> – zestaw analiz dot. przedłużenia leczenia                                                                                                                                                    |
| TIO       | ang. <i>tumour-induced osteomalacia</i> – osteomalacja onkogeniczna                                                                                                                                                                        |
| TmP/GRF   | ang. <i>tubular maximum reabsorption of phosphate/glomerular filtration rate</i> – wskaźnik maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów                                                                                                   |
| TRP       | ang. <i>tubular reabsorption for phosphate</i> – wskaźnik reabsorpcji fosforanów                                                                                                                                                           |
| TUG       | ang. <i>Timed Up and Go test</i> – test „Wstań i Idź”                                                                                                                                                                                      |
| U/L       | ang. <i>unit per liter</i> – jednostka /litr                                                                                                                                                                                               |
| ULN       | ang. <i>Upper Limits of Normal</i> – górna granica normy                                                                                                                                                                                   |
| URPLWmiPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                        |
| US CDC    | ang. <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i> – Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób                                                                                                                        |
| USG       | Badanie ultrasonograficzne                                                                                                                                                                                                                 |
| VAS       | ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa                                                                                                                                                                               |
| WHO UMC   | ang. <i>World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |
| WOMAC     | ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i> – wskaźnik choroby zwyrodnieniowej stawów Uniwersytetów Western Ontario i McMaster                                                                              |
| XLH       | ang. <i>X-linked hypophosphatemia</i> – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X                                                                                                                                                           |

## Streszczenie

W ramach Analizy klinicznej dla leku Crysvita® (burosumab) stosowanego u dorosłych w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

### POPULACJA

#### Dorośli z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (XLH)

XLH jest przewlekłą i postępującą chorobą spowodowaną zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Podwyższony poziom FGF23 we krwi powoduje deficyt stężenia fosforanów w surowicy. Jest to związane z ich zwiększonym wydalaniem wraz z moczem (hiperfosfaturia) i ze zmniejszonym wchłanianiem jelitowym.

XLH dziedziczona jest w sposób dominujący, jako choroba związana z chromosomem X. Klinicznie choroba ta zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia chorego. Dominujące objawy choroby obejmują zniekształcenia kończyn (szczególnie kończyn dolnych), niski wzrost, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny). U dorosłych chorych występować może wczesna choroba zwyrodnieniowa stawów, entezopatia (zwapnienie ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), złamania patologiczne lub pseudozłamania z upośledzonym gojeniem i zwiększonym ryzykiem osteoporozy. U chorych mogą również pojawiać się problemy stomatologiczne (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny).

Objawy XLH są związane ze znacznym bólem i sztywnością, mogą ograniczać sprawność fizyczną (w tym mobilność), powodować znaczne zmęczenie (zwłaszcza u dorosłych) i wpływać negatywnie na jakość życia oraz funkcjonowanie społeczne i zawodowe chorych oraz zdolność do wykonywania codziennych czynności. Problemy te mogą wpływać na zdrowie psychiczne chorych z XLH.

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisów *Charakterystyki Produktu Leczniczego Crysvita®* zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

### INTERWENCJA

#### Burosumab

Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu fibroblastów 23. Burosumab, ze względu na innowacyjny mechanizm działania, bezpośrednio wpływa na stężenie fosforanów w surowicy, gdyż poprzez wiązanie się z FGF23 i hamowanie jego sygnału, burosumab zwiększa wchłanianie zwrotne w kanalikach nerkowych i wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego. Zatem terapia BUR wpływa, poprzez normalizację stężenia fosforanów, na patofizjologię choroby, a nie wyłącznie jej objawy.

Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych to 1,0 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg, do maksymalnej dawki 90 mg. Co ważne, burosumab jest podawany

u dorosłych jako zastrzyki podskórne co 4 tygodnie. Leczenie BUR jest zatem mniej uciążliwe dla chorego w porównaniu do terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D.

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia lub zmiany dawki zgodne są z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Crysvita®*.

## KOMPARATOR

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u dorosłych chorych na XLH, oprócz burosumabu, można zastosować leczenie obejmujące terapię skojarzoną doustnym fosforem (sole fosforanowe) z aktywną witaminą D.

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy u których leczenie obejmujące doustne fosforany i aktywną witaminę D jest niewskazane lub nie może być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w rozpatrywanej populacji docelowej uznano, iż komparatorem dla burosumabu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) utożsamiane z brakiem aktywnego leczenia (PLC).

## PUNKTY KOŃCOWE

Główne cele terapii obejmują podwyższenie stężenia fosforanów w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych oraz poprawy w zakresie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych.

Punkty końcowe analizowane w rozpatrywanym wskazaniu:

- homeostaza fosforanów w surowicy (stężenie fosforanów, witaminy 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 25(OH)D);
- czynność nerek (TmP/GFR);
- metabolizm kości (BALP);
- markery resorpcji kości (np. OV/BV, O.Th, OS/BS, czas mineralizacji kości, P1NP, CTx);
- ocena radiograficzna złamań i pseudozłamań;
- jakość życia;
- mobilność (np. 6MWT);
- ocena bólu (np. BPI);
- sztywność, sprawność fizyczna (np. indeks WOMAC);
- ocena zmęczenia (np. BFI);
- profil bezpieczeństwa.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- Badania jednoramienne;
- Badania, w których udział brało >5 chorych z populacji docelowej;
- Publikacje pełnotekstowe<sup>1</sup>.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

<sup>1</sup> Do analizy włączane będą również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań eksperymentalnych i obserwacyjnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście lub dane do badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, ale dotychczas nieopublikowanych w pełnym tekście.

## WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Do analizy włączono:

- badania wtórne (5 publikacji): *Dodamani 2024, Kiafzezi 2024, Vaisbich 2024, Wang 2023, CADTH 2020*;
- 1 badanie RCT (3 publikacje): *CL303* [Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021];
- 3 badania jednoramienne, eksperymentalne (4 publikacje): *BUR02* [Kamenicky 2023, ab.konf. Javaid 2023], *CL304* [Insogna 2019], *Insogna 2024*;
- 3 badania obserwacyjne (3 publikacje): *Orlando 2024, Arcidiacono 2023, ab.konf. Krishna 2023*;
- 2 dokumenty EMA – dodatkowe dane do badania *CL303* i ocena stosunku korzyści do ryzyka [EMA 2020, ChPL Crysvita®];

Włączono również dodatkowe publikacje na etapie uzupełniania minimalnych wymagań w związku z pismem nr *DPL.423.1.2.2025.7.KP*: (3 publikacje): 2 publikacje do badań pierwotnych (*Florenzano 2025, Arcidiacono 2025*) oraz 1 badanie wtórne (*Ali 2025*).

Włączono również źródła z odniesień bibliograficznych, do których należą (3 publikacje):

- badania pierwotne: *Arcidiacono 2025, Florenzano 2025*;
- badania wtórne: *Ali 2025*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka uwzględniono następujące publikacje: *EMA 2020, WHO UMC 2024, ADRreports 2024, ChPL Crysvita® i FDA 2023*.

## OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Ali 2025, Dodamani 2024, Kiafzezi 2024, Vaisbich 2024, Wang 2023, CADTH 2020*) spełniający kryterium populacji i interwencji zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na skuteczność terapii BUR w zakresie zwiększenia stężenia fosforanów w surowicy w populacji dorosłych chorych z XLH. Lek jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane mają łagodne nasilenie.

## OCENA SKUTECZNOŚCI – DANE EKSPERYMENTALNE

W badaniu fazy III, podwójnie zaślepionym z grupą kontrolną PLC u dorosłych z XLH – **CL303** wykazano, że podawanie BUR co 4 tyg. przez 24 tyg. wiązało się z szybką normalizacją stężenia fosforanów w surowicy oraz większym prawdopodobieństwem gojenia się złamań i znaczną redukcją sztywności w porównaniu z placebo (PLC). Statystycznie istotna poprawa wyników była obserwowana wcześniej i utrzymywała się do 96. tyg. leczenia. Wyniki te potwierdzają, że BUR może być przełomową terapią dla dorosłych chorych z XLH, gdyż burosumab przywraca homeostazę fosforanową.

W badaniu *CL303* częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN do 24. tygodnia była istotnie statystycznie wyższa w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC (94,1% vs 7,6). Istotną statystycznie poprawę odnotowano także w przypadku zmiany wartości wskaźnika TmP/GFR oraz stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia wapnia w surowicy, 24-godzinne go wydalania wapnia, stężenia iPTH oraz aktywności BALP.

Zaobserwowano poprawę wskaźnika TmP/GFR oraz stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D, bez istotnych zmian w stężeniu wapnia i iPTH. Wykazano także istotną redukcję parametrów histomorfometrycznych oraz poprawę markerów kostnych.

W badaniu **CL304** głównym punktem końcowym była ocena osteomalacji. U chorych wartość początkowa parametrów histomorfometrycznych takich jak objętość osteoidu (OV/BV), grubość

osteoidu O.Th) i powierzchnia osteoidu (OS/BS) wskazywała na zaawansowaną osteomalację. W badaniu **CL304** w 48. tygodniu obserwowano istotną statystycznie redukcję (poprawę) wszystkich parametrów histomorfometrycznych względem wartości początkowych. Burosumab według wyniku biopsji kości poprawił jakość kości w 48. tygodniu obserwacji.

Wyniki badań przedstawionych w raporcie wskazują także, że BUR wpływa korzystnie na wyniki zgłaszane przez chorych tj. ból, sztywność, zmęczenie. Korzyścią z terapii BUR jest zwiększona vitalność, gdyż osoby z XLH zwiększają swoją aktywność z uwagi na zmniejszenie poziomu bólu, który odczuwały wcześniej.

W 48.-tygodniowym otwartym badaniu przedłużonym **BUR02** odnotowano długoterminową poprawę sztywności, sprawności fizycznej i zmęczenia po zastosowaniu burosumabu. Wykazano, że korzyści z leczenia utrzymują się w czasie u dorosłych, którzy kontynuują leczenie.

### OCENA BEZPIECZEŃSTWA – DANE EKSPERYMENTALNE

W badaniach eksperymentalnych wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa BUR. Większość chorych doświadczyła zdarzeń niepożądanych, jednak miały one zazwyczaj łagodne nasilenie lub umiarkowane. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń szczególnego zainteresowania, takich jak reakcje w miejscu wstrzyknięcia czy nadwrażliwość. Ponadto liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była niewielka. Wyniki te potwierdzają, że BUR jest opcją terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

W badaniu **CL303** zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie BUR i PLC, tj. odpowiednio u 94,1% chorych i 92,4% chorych, w tym u odpowiednio 44% i 39% związane z leczeniem. W grupach burosumabu i placebo odpowiednio, chorzy zgłaszający AE stopnia 3. lub 4. stanowili 12% w porównaniu z 14%. Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była niewielka i zbliżona w obu grupach (2,9% w grupie BUR, 3% w grupie PLC) i nie była związana z leczeniem.

W badaniu **CL304** zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszali wszyscy chorzy otrzymujący BUR. Żaden chory nie wycofał się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, nie zgłaszano również żadnego przypadku zdarzenia prowadzącego do zgonu, przerwania leczenia ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem.

Znaczna część zdarzeń niepożądanych odnotowanych we włączonych do analizy badaniach klinicznych, jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu XLH, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zdarzeń i ich związku z badanym lekiem.

### DANE Z BADAŃ OBSERWACYJNYCH

Leczenie BUR zostało ocenione w kilku badaniach obserwacyjnych, które potwierdziły jego skuteczność. Badania te obejmowały zróżnicowaną populację chorych i różne okresy obserwacji, dostarczając kompleksowych danych na temat wpływu BUR na parametry biochemiczne, funkcjonowanie fizyczne oraz jakość życia chorych.

W badaniach spójnie wykazano korzystny wpływ BUR na wzrost stężenia fosforanów w surowicy. W większości badań obserwowano poprawę stężenia ALP, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, wapnia i PTH oraz istotną poprawę w zakresie bólu, sztywności i funkcjonowania fizycznego, mobilności i siły kończyn dolnych, uścisku dłoni oraz ogólnej aktywności fizycznej i jakości życia.

Ogólnie wyniki te potwierdzają skuteczność terapii BUR w praktyce klinicznej w poprawie parametrów biochemicznych, funkcjonowania fizycznego i jakości życia chorych.

**Badanie XLH DMP – BUR vs terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (analiza dodatkowa)**

W badaniu **XLH DMP** wykazano, że leczenie BUR prowadzi do istotnej poprawy stężenia fosforanów w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Po roku obserwacji aż 65,6% chorych w grupie BUR osiągnęło stężenie fosforanów >LLN, co stanowi istotny wzrost w porównaniu do 29,9% w grupie kontrolnej.

Należy jednocześnie zauważyć że populacja analizowana w badaniu **XLH DMP** jest szersza niż populacja docelowa rozpatrywana w niniejszym wniosku, tzn. nie była zawężona do chorych wykazujących brak możliwości zastosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D z uwagi na nietolerancję lub brak wystarczającej skuteczności. Wyniki w grupie

kontrolnej w badaniu *XLH DMP* mogą być więc zawyżzone w stosunku do wyników dla terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D z rzeczywistej praktyki klinicznej dla chorych z populacji zgodnej z wnioskowaną.

Wyniki kwestionariusza WOMAC wskazały na istotną poprawę w zakresie bólu i funkcjonowania fizycznego w grupie BUR w porównaniu do terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. Ponadto istotnie statycznie więcej chorych w grupie BUR w porównaniu do grupy kontrolnej osiągnęło wynik w kwestionariuszu WOMAC przekraczający próg najmniejszej różnicy istotnej klinicznie dla domen oceniających ból oraz funkcjonowanie fizyczne, a także w dla wyniku całkowitego. Dodatkowo w teście TUG chorzy z grupy BUR osiągnęli lepsze wyniki niż chorzy z grupy kontrolnej, co sugeruje poprawę mobilności.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *XLH* są zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniach klinicznych dla BUR. Burosumab wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa u dorosłych z XLH. Całościowa analiza danych nie wykazała nowych sygnałów bezpieczeństwa, w tym ryzyka nefrokalcynozy, niewydolności nerek, powikłań neurologicznych czy problemów w okresie ciąży i laktacji. Ogólnie bilans korzyści i ryzyka BUR u dorosłych z XLH pozostaje korzystny.

### DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla burosumabu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Crysvita®*, *FDA 2023* oraz z bazy ADRReports i WHO UMC.

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dorosłych wg *ChPL Crysvita®* oraz dokumentu *FDA 2023* były: ból pleców, reakcje w miejscu podania, ból głowy, zakażenie zęba, obniżenie stężenia witaminy D, skurcze mięśni, zespół niespokojnych nóg, zawroty głowy i zaparcia. Znaczna część powyższych zdarzeń jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu XLH, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.

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

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

### WNIOSKI

Przebieg XLH u dorosłych wiąże się m.in. z przedwczesną chorobą zwyrodnieniową stawów, entezopatią (zwapnieniem ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), zwiększonym ryzykiem złamań/pseudozłamań i zaburzeniami gojenia oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy.

Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D wymaga skrupulatnego przestrzegania zaleceń przez chorych i częstego monitorowania w celu dostosowania dawki, a leki przyjmowane są wielokrotnie w ciągu doby co prowadzi do dużych dziennych wahań stężenia fosforanów w surowicy i dużej dawki fosforanów dostarczanych do nerek. **Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D nie wpływa na patofizjologię choroby, ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, jest często źle tolerowana i wymaga ścisłego monitorowania.**

Wyniki przedstawione w raporcie wskazują, że burosumab wywiera korzystny wpływ na normalizację stężenia fosforanów w surowicy. Dowody kliniczne wskazują również, że osoby przyjmujące burosumab mogą odczuwać zdecydowanie mniejszy ból i zmęczenie, co wpływa znacząco na jakość życia dorosłych chorych z XLH. Terapia BUR powoduje znaczącą poprawę defektu mineralizacji, który objawia się klinicznie jako złamania związane z osteomalacją oraz ból kości u dorosłych. BUR wpływa pośrednio na zwiększoną pewność siebie chorych podczas chodzenia, i mniejsze obawy o złamanie podczas poruszania się. Zwiększona aktywność fizyczna oraz znaczna redukcja bólu może prowadzić do lepszego stanu zdrowia psychicznego chorych i zmniejszenia stosowania leków przeciwbólowych, w tym stosowania opioidów. Poprawa aktywności fizycznej może zaś zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Dodatkowo w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach leczenia po 1. roku obserwacji pomiędzy chorymi otrzymującymi doustne fosforany i aktywną wit. D na początku badania, a chorymi, którzy nie otrzymywali tego leczenia w momencie rozpoczęcia badania.

Powyższe sugeruje, że początkowy stan leczenia terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną wit. D nie ma istotnego wpływu na skuteczność leczenia BUR.

Lek Crysvita® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych. Burosumab jest pierwszym lekiem, który wpływa na patofizjologię XLH a nie wyłącznie jej objawy gdyż hamuje działanie nadmiaru FGF23.

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

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Crysvita® (burosumab) stosowanego u dorosłych w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

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

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

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

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

#### 3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Ovid);
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa burosumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA,

europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>2</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMIPIB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

### 3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE) [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2024].

W załączniku 20.10.9.2 przedstawiono wzory skal.

---

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

---

### 3.4. Strategia wyszukiwania

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

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

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 20.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 20.7.

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Schemat PICOS**

| Kryterium                | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Podetap I – bazy główne  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |
| Populacja                | Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH) u osób dorosłych.<br>Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z <i>ChPL Crysvita®</i> , przy czym została ona zawężona dodatkowymi kryteriami przedstawionymi w proponowanym Programie Lekowym.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia; populacja azjatycka, dzieci i młodzież                                                                                                     |
| Interwencja              | <b>Burosumab</b><br><u>Dawkowanie u osób dorosłych z XLH</u><br>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.<br>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia bądź zmiany dawki zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Crysvita®</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Inna niż wymieniona.                                                                                                                                                                    |
| Komparatory <sup>3</sup> | Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) utożsamiane z brakiem aktywnego leczenia (PLC).<br>Szczegółowe informacje przedstawiono w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                                                                 |
|                          | Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/d                                                                                                                                                                                     |
| Punkty końcowe           | W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Crysvita® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• homeostaza fosforanów w surowicy (stężenie fosforanów, witaminy 1,25(OH)2D, 25(OH)D);</li> <li>• czynność nerek (TmP/GFR);</li> <li>• metabolizm kości (BALP);</li> <li>• markery resorpcji kości (np.OV/BV, O.Th, OS/BS, czas mineralizacji kości, P1NP, CTx);</li> <li>• ocena radiograficzna złamań i pseudozłamań;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• mobilność (np. 6MWT);</li> <li>• ocena bólu (np. BPI);</li> <li>• sztywność, sprawność fizyczna (WOMAC);</li> <li>• ocena zmęczenia (np. BFI);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> | Inne niż wymienione                                                                                                                                                                     |
| Metodyka                 | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy niesystematyczne,</li> <li>• opracowania poglądowe,</li> <li>• badania eskalacji dawki;</li> <li>• badania fazy I lub II;</li> </ul> |
|                          | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                         |
|                          | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |

<sup>3</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

| Kryterium                                                            | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>4</sup> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>analizy typu <i>pooled</i></li> <li>analizy <i>post-hoc</i></li> <li>opisy/serie przypadków</li> </ul> |
|                                                                      | Badania, w których udział brało > 5 chorych z populacji docelowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                               |
|                                                                      | Publikacje pełnotekstowe<br><b>Komentarz (1):</b> Do analizy włączane będą również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane <u>dla dłuższych okresów obserwacji dla badań eksperymentalnych i obserwacyjnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście lub dane do badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, ale dotychczas nieopublikowanych w pełnym tekście.</u> | Inna niż wymieniona, w tym abstrakty konferencyjne dla opisów przypadków.                                                                     |
|                                                                      | Publikacje w językach: polskim i angielskim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.                                                                                        |
| <b>Podetap IIa – strona EMA</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                               |
| Populacja                                                            | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                       |
| Interwencja                                                          | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                       |
| Komparator                                                           | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                       |
| Punkty końcowe                                                       | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki                                                                                     |
| Metodyka                                                             | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                       |
|                                                                      | Publikacje w językach: polskim i angielskim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.                                                                                        |
| <b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                               |
| Populacja                                                            | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                       |
| Interwencja                                                          | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                                                                                       |
| Komparator                                                           | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/d                                                                                                                                           |
| Punkty końcowe                                                       | Profil bezpieczeństwa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.                                                                  |
| Metodyka                                                             | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Inne niż wymienione.                                                                                                                          |
|                                                                      | Publikacje w językach: polskim i angielskim.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Publikacje w językach innych niż polski i angielski.                                                                                          |

<sup>4</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 715 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 27 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 16 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej);
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 26 publikacji.

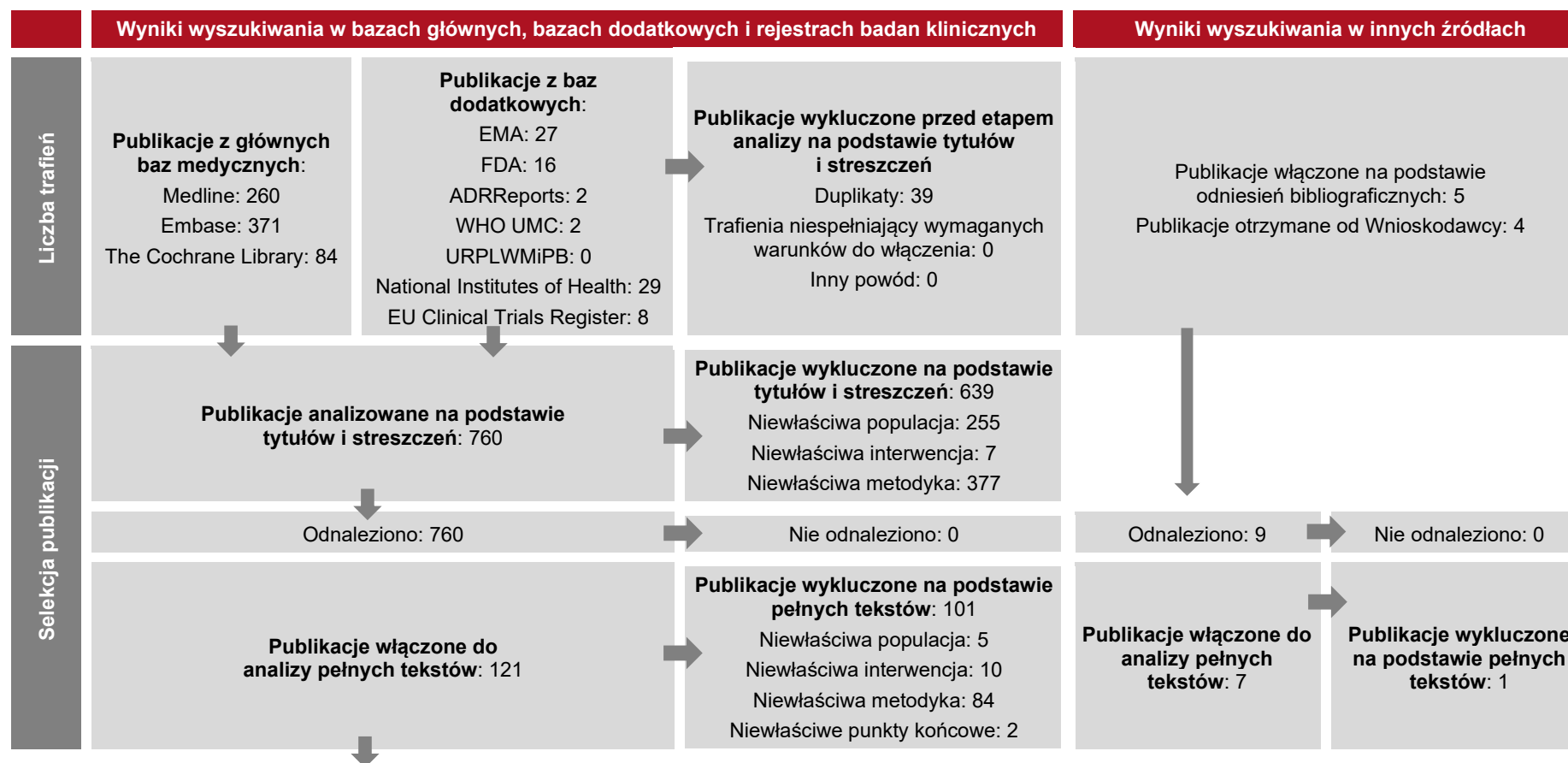
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 23.2.

---

<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



|                  | Wyniki wyszukiwania w bazach głównych, bazach dodatkowych i rejestrach badań klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki wyszukiwania w innych źródłach |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Badania włączone | <p><b>Publikacje włączone do analizy:</b><br/><b>Łącznie: 26</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Badania wtórne (5 publikacji):</b> <i>Dodamani 2024, Kiafzezi 2024, Vaisbich 2024, Wang 2023, CADTH 2020;</i></li> <li>• <b>Badania pierwotne (12 publikacji):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie RCT (3 publikacje): <i>CL303 [Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021];</i></li> <li>• 3 badania jednoramienne, eksperymentalne (4 publikacje): <i>BUR02 [Kamenicky 2023, ab.konf. Javaid 2023], CL304 [Insogna 2019], Insogna 2024;</i></li> <li>• 3 badania obserwacyjne (3 publikacje): <i>Orlando 2024, Arcidiacono 2023, ab.konf. Krishna 2023;</i></li> <li>• dodatkowe dane do badania CL303 [ChPL Crysvita®, EMA 2020]*;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (5 publikacji):</b> <i>EMA 2020, WHO UMC 2024, ADRreports 2024, ChPL Crysvita® i FDA 2023;</i></p> <p><b>Publikacje dodane na etapie uzupełniania minimalnych wymagań w związku z pismem nr DPL.423.1.2.2025.7.KP: (3 publikacje):</b> 2 publikacje do badań pierwotnych (<i>Florenzano 2025, Arcidiacono 2025</i>) oraz 1 badanie wtórne (<i>Ali 2025</i>);</p> |                                       |

\*ChPL Crysvita®, EMA 2020 uwzględniono zarówno w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jak i w wynikach

### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Ali 2025, Dodamani 2024, Kiafzezi 2024, Vaisbich 2024, Wang 2023, CADTH 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5. zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W przeglądzie *Ali 2025* wykazano, że BUR prawdopodobnie przyspiesza gojenie złamań i pseudozłamań oraz może zmniejszać potrzebę paratyreoidektomii, natomiast w krótkoterminowej obserwacji nie stwierdzono istotnego wpływu na ból, zmęczenie, sztywność ani mobilność. Chociaż nie wykazano dla burosumabu istotnego wpływu w zakresie łagodzenia najsilniejszego bólu, co potwierdzają bezpośrednie pomiary za pomocą skali BPI-SF, to jednak burosumab może mieć potencjalny wpływ na łagodzenie bólu, co można wywnioskować z obserwowanych wskaźników gojenia złamań i złamań rzekomych w okresie 24. tygodni. Mogło to nie zostać uwzględnione przez zastosowane narzędzie do pomiaru bólu. Ta ważna obserwacja podkreśla, według autorów, potrzebę zastosowania lepszych i dokładniejszych narzędzi do oceny bólu u chorych, u których występuje ból przewlekły, jak w XLH.

Przegląd *Dodamani 2024* miał na celu porównanie BUR z terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D. Wykazano, iż BUR znacząco poprawił stężenie fosforanów w surowicy oraz resorpcję kanalikową fosforanów, a także przyczynił się do wyleczenia prawie połowy złamań u chorych. Lek był dobrze tolerowany, działania niepożądane były łagodne, a reakcje niepożądane w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 12% chorych.

W przeglądzie *Kiafzezi 2024* oceniano skuteczność BUR w leczeniu chorych na XLH, analizując 15 badań. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę stężenia fosforanów i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . W przeglądzie *Vaisbich 2024* porównano wyniki leczenia BUR w populacji brazylijskiej. Potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo BUR u dorosłych chorych na XLH, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą *Wang 2023* wykazano poprawę stężenia fosforanów i TmP/GFR. Stwierdzono, że BUR był dobrze tolerowany, a działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Celem przeglądu *CADTH 2020* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BUR w leczeniu chorych na XLH. Wnioski autorów są zbieżne w wnioskami przedstawionymi w niniejszym raporcie. Należy jednak podkreślić, że niniejszy raport został uzupełniony o dane

długookresowe, które prawdopodobnie nie były dostępne w momencie publikacji przeglądu *CADTH 2020*.

Szczegółowe wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełną ocenę krytyczną przedstawiono w rozdziałach 20.8 i 20.9.

### 3.6.2. Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono do analizy:

- badania eksperymentalne:
  - badanie *CL303* – badanie RCT, kontrolowane PLC, podwójnie zaślepienie, fazy III (publikacje *Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021*);
  - badanie *BUR02* – otwarte badanie jednoramienne, faza przedłużona badania *CL303* (publikacja *Kamenicky 2023, ab.konf. Javaid 2023*);
  - badanie *CL304* – otwarte badanie jednoramienne fazy III (publikacja *Insogna 2019*);
  - badanie *Insogna 2024* – otwarte badanie jednoramienne;
- badania obserwacyjne:
 
  - badanie *Orlando 2024* – jednoramienne otwarte badanie prospektywne;
  - badanie *Arcidiacono 2023* – jednoramienne otwarte badanie, uzupełnione o dane z publikacji *Arcidiacono 2025*;
  - badanie *Krishna 2023* – jednoramienne otwarte badanie kohortowe, rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dodatkowo do analizy włączono dokumenty *EMA 2020* i *ChPL Crysvita®* zawierające dodatkowe wyniki dla badania *CL303*.

W raporcie dodatkowo uwzględniono badanie *XLH DMP* [publikacja *Florenzano 2025*, ] – otwarte badanie prospektywne, rzeczywistej praktyki klinicznej, z grupą kontrolną w której stosowano terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D.

Ekstrakcję wyników przeprowadzono według zasad opisanych w Rozdziale 3.7.

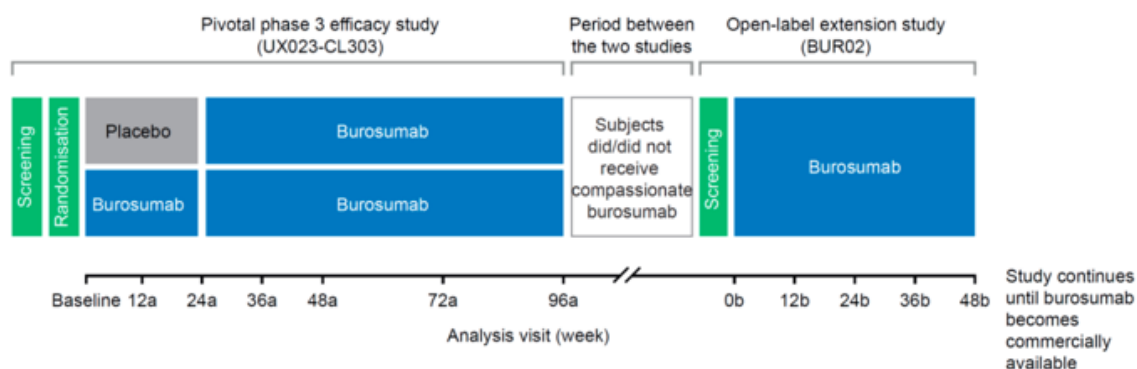
### 3.6.2.1. Badania eksperymentalne

Badanie fazy 3 (CL303) obejmowało 24-tygodniowy okres leczenia kontrolowanego placebo (od punktu początkowego do tygodnia 24a.), po którym następował okres kontynuacji leczenia metodą otwartej próby, podczas którego wszyscy uczestnicy otrzymywali burosumab (tygodnie 24a.–96a.). Tydzień 0b. jest punktem rozpoczęcia otwartego badania fazy rozszerzonej (BUR02).

Pomiędzy badaniem CL303, a jego otwartym przedłużeniem (badanie BUR02) 23 chorych otrzymało co najmniej jedną dawkę BUR<sup>6</sup> w ramach *Programu Rozszerzonego Dostępu* (ang. *compassionate burosumab treatment*), natomiast 7 chorych nie otrzymywało żadnego leczenia skojarzonego BUR między badaniami (pozostawali oni bez leczenia przez 8-15 miesięcy).

Poniżej przedstawiono schemat badania fazy III (CL303) i jego otwartej fazy przedłużonej (BUR02).

**Rysunek 2.**  
**Schemat badania fazy III (CL303) i jego otwartej fazy przedłużonej**



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Kamenicky 2023

### Badanie CL303

Badanie CL303 to randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy przeprowadzone wśród dorosłych chorych

<sup>6</sup> spośród nich 8 chorych otrzymywało BUR nieprzerwanie przez 6-16 miesięcy, a 8 chorych opuściło tylko jedną dawkę w czasie 6-7 miesięcy leczenia

na XLH. Do badania włączono 134 chorych na XLH (68 w grupie BUR i 66 w grupie PLC), u których stwierdzono obecne typowe cechy kliniczne, tj. niski wzrost i koślawe nogi oraz występuje u nich (lub u spokrewnionego członka rodziny) mutacja w genie PHEX lub stężenie iFGF23 w surowicy wynosi  $>30$  pq/ml. U chorych włączonych do badania stężenie fosforanów w surowicy wnosilo  $<2,5$  mg/dl ( $0,81$  mmol/l)<sup>7</sup> oraz odnotowano w chwili kwalifikacji ból szkieletowy związany z XLH lub osteomalacją (wynik BPI wynosił  $\geq 4$  w ocenie najgorszego bólu). W momencie włączenia do badania średnia wieku chorych wyniosła 40 lat (zakres 19–66 r.ż.).

Burosumab podawano w dawce 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie. W czasie badania chorzy nie mogli stosować fosforanów ani aktywnych analogów witaminy D. Jeśli stężenie 25(OH)2D w surowicy obniżyło się do  $<20$  ng/ml, wówczas dozwolona była jego doustna suplementacja. Okres obserwacji w badaniu trwał 24 tyg. dla fazy podwójnie zaślepionej (BUR vs PLC), a następnie do 96 tyg. dla otwartego przedłużenia badania (BUR→BUR vs PLC→BUR).

### **Badanie BUR02**

Badanie *BUR02* jest jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym, eksperymentalnym, międzynarodowym badaniem fazy przedłużonej. Do badania włączono podgrupę chorych z Europy, którzy otrzymali do 96 tygodni leczenia burosumabem w badaniu *CL303*. Ogółem 35 dorosłych chorych z potwierdzonym rozpoznaniem XLH oraz najgorszym wynikiem bólu w skali BPI-SF  $\geq 4$  zostało włączonych do badania *BUR02* (w tym 31 chorych uczestniczących wcześniej w badaniu *CL303*). Okres obserwacji w badaniu *BUR02* wynosił 48 tyg.

### **Badanie CL304**

W eksperymentalnym, jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu fazy III *CL304* wzięło udział 14 dorosłych chorych na XLH, u których potwierdzono cechy kliniczne charakterystyczne dla XLH, czyli niski wzrost i koślawe nogi oraz obecność mutacji *PHEX* (u chorego lub spokrewnionego członka rodziny) lub stężenie iFGF23 w surowicy wynosiło  $>30$  pq/ml. U chorych występował ból szkieletowy powodowany przez XLH lub osteomalację, a wynik BPI dla najgorszego bólu wynosił  $\geq 4$ . Kluczowe kryteria

---

<sup>7</sup> Na początku badania średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy wynosiło odpowiednio  $0,62$  ( $0,10$ ) mmol/l [ $1,92$  ( $0,32$ ) mg/dl] i  $0,66$  ( $0,1$  mmol/l) [ $2,03$  ( $0,30$ ) mg/dl] w grupie kontrolnej i grupie otrzymującej burosumab

kwalifikowalności były podobne do kryteriów z badania CL303. Okres obserwacji wynosił 96 tyg.

Badanie miało na celu ocenę skuteczności burosumabu w zakresie poprawy stanu osteomalacji ustalonej na podstawie oceny histologicznej i histomorfometrycznej biopsatów pobranych z grzebienia biodrowego.

Chorzy otrzymywali burosumab w dawce 1,0 mg/kg mc. co 4 tygodnie. W czasie badania nie było dozwolone stosowanie fosforanów ani aktywnych analogów witaminy D. Do badania włączono 14 chorych, 13 pozostało w badaniu i ukończyło 48.-tygodniowy okres leczenia otwartego ale sparowane biopsaty były dostępne tylko dla 11 chorych.

### **Badanie Insogna 2024**

Badanie *Insogna 2024* to otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne, do którego włączono 10 dorosłych chorych z potwierdzonym rozpoznaniem XLH oraz z obecnością wystarczająco nasilonych objawów choroby i spełniających kryteria włączenia leczenia BUR. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tyg.

#### **3.6.2.2. Badania obserwacyjne**

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### **Badanie Orlando 2024**

*Orlando 2024* jest badaniem obserwacyjnym, prospektywnym, podłużnym, jednoramiennym. Do badania włączono 10 dorosłych chorych na XLH. Chorzy, oprócz leczenia BUR, kontynuowali zalecenia stosowane przed włączeniem do badania, tj. fizykoterapię i inne rodzaje rehabilitacji. Wstrzymano natomiast leczenie aktywną witaminą D i fosforanami. Okres obserwacji w badaniu wynosił do 12 miesięcy.

### **Badanie Arcidiacono 2023 oraz Arcidiacono 2025**

Badanie *Arcidiacono 2023* oraz *Arcidiacono 2025* to jednoramienne, wieloośrodkowe badania obserwacyjne. W publikacji *Arcidiacono 2025* zaprezentowano dane zbierane retrospektywnie. W publikacji *Arcidiacono 2023* przedstawiono dane z włoskiej kohorty obejmującej 8 dorosłych chorych na XLH, o niskim wzroście, bólach kości i mięśni, niskiej odporności na wysiłek fizyczny oraz obniżonej jakości życia, natomiast w publikacji *Arcidiacono 2025* analizowano dane z włoskiej kohorty dla 27 dorosłych chorych z XLH. Wszyscy włączeni chorzy mieli obecną mutację genu PHEX oraz stosowali terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D w dzieciństwie i młodości. Okres obserwacji wynosił 24 tyg. zarówno w publikacji *Arcidiacono 2023* jak i *Arcidiacono 2025*. Dodatkowo w publikacji *Arcidiacono 2025* przedstawiono dane dla podgrupy 11 chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie dla których okres obserwacji wynosił 48 tyg. (ok. 12 mies.).

### **Badanie Krishna 2023**

Badanie *Krishna 2023* to retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe badanie rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 28 dorosłych chorych na XLH, którzy rozpoczęli stosowanie BUR. Badanie zostało przeprowadzone w celu opisanie szerszych korzyści ze stosowania BUR w rzeczywistej praktyce klinicznej u dorosłych chorych na XLH, w tym wyników zgłaszanych przez chorych, oceny funkcjonowania, badań laboratoryjnych i scyntygrafii kości. Okres obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie.

### **Porównanie BUR vs terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D – Badanie XLH DMP**

W ramach *Analizy klinicznej* dodatkowo przedstawiono wyniki z badania *XLH DMP*. Jest to badanie prospektywne, podłużne, obserwacyjne, rzeczywistej praktyki klinicznej, międzynarodowe, z grupą kontrolną. Do badania zakwalifikowało się 139 dorosłych chorych na XLH, którzy uczestniczyli w *Programie Monitorowania XLH* (DMP XLH). Okres obserwacji w badaniu wynosił 10 lat.

Badanie zostało przeprowadzone w celu określenia skuteczności BUR w porównaniu z terapią obejmującą doustne fosforany lub witaminę D na podstawie zmian biochemicznych (tj. stężenia fosforanów w surowicy, stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i nienaruszonego PTH), wyników zgłaszanych przez chorych za pomocą kwestionariusza WOMAC i PROMIS PF oraz wyniku wydolności fizycznej ocenianej na podstawie wyniku TUG. Mediana (IQR) czasu trwania

leczenia BUR wynosiła 9,5 (5,8; 11,8) miesięcy, przy czym 23% chorych otrzymywało leczenie przez <6 miesięcy.

Należy jednocześnie zauważyć, że populacja analizowana w badaniu *XLH DMP* jest szersza niż populacja docelowa rozpatrywana w niniejszym wniosku, tzn. nie była zawężona do chorych wykazujących brak możliwości zastosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D z uwagi na nietolerancję lub brak wystarczającej skuteczności. Wyniki w grupie kontrolnej w badaniu *XLH DMP* mogą być więc zawyżone w stosunku do wyników dla terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D z rzeczywistej praktyki klinicznej dla chorych z populacji zgodnej z wnioskowaną.

W celu skorygowania potencjalnych zmiennych zakłócających wynikających z różnic danych początkowych między kohortami wykorzystano w badaniu korektę dopasowania z wykorzystaniem metody odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (IPTW).

Większość cech początkowych była porównywalna między obiema grupami, jednakże przed zastosowaniem IPTW, kohorta leczona BUR była wyższa i cięższa od kohorty kontrolnej, przy podobnym wskaźniku BMI. Kraj pochodzenia oraz przynależność etniczna różniły się istotnie ze względu na regiony, z których rekrutowano chorych do badania *XLH DMP*, przy czym chorzy z krajów Ameryki Łacińskiej w nieproporcjonalnym stopniu nie otrzymywali leczenia BUR w porównaniu do chorych ze Stanów Zjednoczonych i Kanady<sup>8</sup>. Klinicznie, grupa stosująca BUR wykazywała większe obciążenie chorobą, co potwierdzały statystycznie istotnie gorsze wyniki w kwestionariuszu WOMAC oraz wyższy odsetek chorych z określonymi schorzeniami i przyjmujących leki przeciwbólowe na początku badania [Florenzano 2025].

Po zastosowaniu IPTW, wyrównanie cech między grupami badaną a kontrolną uległo poprawie. Jednakże po uwzględnieniu wag nadal obserwowana była zmienność wśród kowariantów uwzględnionych w estymacji, w szczególności w zakresie złamań nieurazowych/pseudozłamań, depresji, zabiegów chirurgicznych kręgosłupa, stosowania leków przeciwbólowych w momencie rozpoczęcia badania oraz wyniku WOMAC w domenie funkcji fizycznych [Florenzano 2025].

<sup>8</sup> Ze względu na różnice w dostępie do burosumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej, większość chorych leczonych Pi/D w programie DMP pochodziła z krajów Ameryki Łacińskiej, podczas gdy większość osób w kohorcie burosumabu pochodziła ze Stanów Zjednoczonych i Kanady.

### **3.6.2.3. Zgodność populacji z włączonych badań klinicznych z populacją wnioskowaną**

Populacja wnioskowana obejmuje chorych spełniających m.in. poniższe kryteria łącznie:

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- obecność uporczywych (przewlekłych) oraz wyniszczających klinicznych objawów choroby w wyniku przewlekłej hipofosfatemii (definiowane jako obecność bólu szkieletowego związanego z XLH tj. wynik  $\geq 4$  w skali BPI „najgorszy ból” w ostatnich 7 dniach);
- brak możliwości zastosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D (leczenie to jest niewskazane lub nie może być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność);
- brak leczenia burosumabem przed ukończeniem 18 r.ż.

Do badania CL303, które stanowi podstawę analizy oraz źródło bezpośredniego porównania z komparatorem (tj. PLC), włączano dorosłych chorych ( $\geq 18$  r.ż.) z potwierdzonym rozpoznaniem XLH, dowodami postępującej choroby z powodu przewlekłej hipofosfatemii, doświadczających uporczywych i wyniszczających objawów choroby. W badaniu uczestniczyli chorzy którzy mogli być wcześniej leczeni terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D – większość chorych (90%) otrzymywała wcześniej fosforany i metabolity lub analogi witaminy D.

Populacja jest zgodna z populacją docelową, przy czym w kryteriach kwalifikacji do badania nie określono, że u chorych brak jest możliwości zastosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D (leczenie to jest niewskazane lub nie może być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność) – tak jak ma to miejsce we wnioskowanym Programie lekowym. Należy jednak zauważyć populacja chorych w badaniu obejmuje osoby z dowodami postępującej choroby z powodu przewlekłej hipofosfatemii, doświadczających uporczywych i wyniszczających objawów – mimo iż chorzy stosowali wcześniej fosforany i metabolity lub analogi witaminy D.

**Do analizy włączono najlepsze dostępne dane kliniczne dla burosumabu stosowanego w leczeniu XLH u dorosłych.** Pozostałe włączone badania kliniczne – eksperymentalne oraz badania obserwacyjne stanowią uzupełnienie analizy, przy czym należy zauważyć iż

[Redacted text block]

---

**Stwierdzono, że populacja z włączonych badań klinicznych jest reprezentatywna dla populacji docelowej i umożliwia uogólnianie wniosków z badań klinicznych na populację wnioskowaną.**

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

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 20.10

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

| Badanie | Typ badania                                                                                                                                           | Ocena badania | Okres obserwacji                                                                                                                                                                                          | Populacja                                                            | Liczebność populacji               | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Komparator                                                                                                                                                                                   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CL303   | RCT, podwójnie zaślepione, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIA<br>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> | Jadad: 5/5    | I etap –<br><u>podwójnie</u><br><u>zaślepiiony</u> : 24<br>tyg.<br>BUR vs PLC<br>II etap –<br><u>otwarte</u><br><u>przedłużenie</u><br><u>badania</u> :<br>24. – 96. tyg.<br>BUR → BUR<br>vs PLC →<br>BUR | Dorośli z XLH z bólem szkieletowym związanym z XLH lub osteomalacją. | Grupa BUR: N=68<br>Grupa PLC: N=66 | BUR w dawce początkowej 1,0 mg/kg Q4W.<br>Bezwzględna dawka BUR była zmniejszana o połowę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosiło >5,0 mg/dl (1,61 mmol/l) w dowolnym momencie badania lub jeśli 2 kolejne stężenia fosforanów w surowicy wynosiły 4,5-5,0 mg/dl. Po zmniejszeniu dawki badacz i doradca medyczny określili dalsze dostosowanie dawki. | PLC w takiej samej postaci (iniekcji podskórnych) oraz z taką samą częstotliwością (Q4W) jak BUR.<br>Po zakończeniu zaślepionej części badania w 24. tyg., wszyscy chorzy otrzymywali BUR.). |
|         |                                                                                                                                                       |               |                                                                                                                                                                                                           |                                                                      |                                    | Leczenie wspomagające: jeśli poziom 25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy obniżył się do <20 ng/ml, dozwolona była jego doustna suplementacja (np. cholekalcyferol, ergokalcyferol).                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |
| CL304   | Eksperymentalne, fazy III jednoramienne, wieloośrodkowe,                                                                                              | IHE: 18/20    | 96 tyg.                                                                                                                                                                                                   | Dorośli z XLH z bólem szkieletowym                                   | Grupa BUR: N=14                    | BUR w dawce początkowej 1,0 mg/kg Q4W przez co najmniej 96 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brak grupy kontrolnej.                                                                                                                                                                       |

| Badanie             | Typ badania                                                                                                                                                   | Ocena badania | Okres obserwacji | Populacja                                                                              | Liczebność populacji   | Interwencja                                                                                                                                                                                               | Komparator             |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                     | międzynarodowe<br>Klasyfikacja AOTMiT: IID<br>Podejście do testowanej hipotezy: n/d                                                                           |               |                  | związanym z XLH lub osteomalacją.                                                      |                        | <b>Leczenie wspomagające:</b> tetracyklina lub demaklocyklina (w postaci chlorowodorków) w dwóch 3-dniowych schematach dawkowania 20 i 8 dni przed każdą biopsją.                                         |                        |
| <b>BUR02</b>        | Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, faza przedłużona<br>Klasyfikacja AOTMiT: IID<br>Podejście do testowanej hipotezy: n/d | IHE: 14,5/20  | 48 tyg.          | Dorośli z XLH z najgorszym wynikiem bólu BPI-SF ≥4.                                    | <b>Grupa BUR:</b> N=31 | <b>BUR</b> w dawce przepisanej na koniec badania III fazy. Między badaniem III fazy a otwartą fazą badania nastąpiła przerwa. Część chorych stosowała <b>BUR</b> w ramach Programu rozszerzonego dostępu. | Brak grupy kontrolnej. |
| <b>Insogna 2024</b> | Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne<br>Klasyfikacja AOTMiT: IID<br>Podejście do testowanej hipotezy: n/d                                                  | IHE: 15/20    | 12 tyg.          | Dorośli z XLH z wystarczająco nasilonymi objawami, aby spełniać kryteria leczenia BUR. | <b>Grupa BUR:</b> N=10 | <b>BUR</b> w dawce 1mg/kg Q4W.                                                                                                                                                                            | Brak grupy kontrolnej. |
|                     |                                                                                                                                                               |               |                  |                                                                                        |                        |                                                                                                                                                                                                           |                        |
| <b>Orlando 2024</b> | Obserwacyjne, prospektywne, podłużne,                                                                                                                         | IHE: 13/18    | Do 12 mies.      | Dorośli z XLH.                                                                         | <b>Grupa BUR:</b> N=10 | <b>BUR</b>                                                                                                                                                                                                | Brak grupy kontrolnej. |

| Badanie                                   | Typ badania                                                                                                                                    | Ocena badania                                                                            | Okres obserwacji                                                                      | Populacja                                                                    | Liczebność populacji                                                                                                                                                       | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                         | Komparator                                                         |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                           | jednoramienne (program wczesnego dostępu do leczenia)<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC<br>Podejście do testowanej hipotezy: n/d                     |                                                                                          |                                                                                       |                                                                              |                                                                                                                                                                            | <b>Leczenie wspomagające:</b><br>kontynuowano zalecenia stosowane przed włączeniem do badania tj. fizykoterapię i inne rodzaje rehabilitacji. Zgodnie z protokołem programu wczesnego dostępu do leczenia na czas terapii BUR wstrzymano leczenie aktywną witaminą D i fosforanami. |                                                                    |
| <i>Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025</i> | Obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC<br>Podejście do testowanej hipotezy: n/d                               | IHE: 14,5/18                                                                             | <u>Arcidiacono 2023:</u><br>24 tyg.<br><u>Arcidiacono 2025:</u><br>Maks. ok. 12 mies. | Dorośli z XLH z bólem kości i mięśni.                                        | <u>Arcidiacono 2023</u><br><b>Grupa BUR:</b> N=8<br><u>Arcidiacono 2025</u><br><b>Grupa BUR:</b> N=27<br><b>Kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala w Padwie:</b> N=11 | <b>BUR</b> 1mg/kg s.c. co 28 dni (każdy chory otrzymał 6 wstrzyknięć <b>BUR</b> w trakcie badania).                                                                                                                                                                                 | Brak grupy kontrolnej.                                             |
|                                           |                                                                                                                                                |                                                                                          |                                                                                       |                                                                              |                                                                                                                                                                            | <b>Leczenie wspomagające:</b> u chorych wstrzymano leczenie obejmujące doustne fosforany i aktywną witaminę D na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia <b>BUR</b> , jeśli było ono stosowane.                                                                                           |                                                                    |
| <i>Kirshna 2023</i>                       | Obserwacyjne, kohortowe, rzeczywistej praktyki klinicznej, jednoośrodkowe<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC<br>Podejście do testowanej hipotezy: n/d | IHE: odstąpiono od oceny ze względu na brak pełnego tekstu (brak wystarczających danych) | 52 tyg.                                                                               | Dorośli z XLH, którzy rozpoczęli terapię BUR.                                | <b>Grupa BUR:</b> N=28                                                                                                                                                     | <b>BUR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brak grupy kontrolnej.                                             |
| <i>XLH DMP<sup>9</sup></i>                | Prospektywne, podłużne, obserwacyjne, rzeczywistej praktyki klinicznej, międzynarodowe, z grupą kontrolną                                      | NOS:<br>Dobór próby:***<br>Porównywalność:*<br>Punkt końcowy:**                          | 10 lat                                                                                | Dorośli z XLH, którzy uczestniczyli w programie monitorowania XLH (DMP XLH). | <b>Grupa BUR:</b> N=65<br><b>Grupa kontrolna:</b> N=74                                                                                                                     | <b>BUR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          | Terapia obejmująca aktywne analogi witaminy D (kalcytriol i inne), |

<sup>9</sup> Przedstawiono jako „Analiza dodatkowa”

| Badanie | Typ badania                                                                       | Ocena badania | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator                         |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|-----------|----------------------|-------------|------------------------------------|
|         | Klasyfikacja AOTMiT: IIIB<br>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> |               |                  |           |                      |             | cholekalcyferol, doustny fosforan. |

---

#### **3.6.2.4. Punkty końcowe**

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w Rozdziale 20.10. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w Rozdziale 3.7.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje, interpretację oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badań włączonych do analizy.

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

| Punkt końcowy | Badanie                                                        | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kierunek zmian                                                                                                                                                                                 | Istotność kliniczna                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skuteczność   |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                |
| Mobilność     | CL303<br>Orlando 2024<br>BUR02<br>Insogna 2024<br>Krishna 2023 | <p>Do oceny mobilności wykorzystano 6 Minutowy Test Marszowy (6MWT).</p> <p>6MWT jest testem samodzielnym, wykonywanym w celu określenia dystansu jaki chory może przejść po płaskim, twardym podłożu w czasie 6 minut.</p> <p>W badaniu <i>CL303</i> oceniono zmianę wyniku wg 6MWT względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu <i>CL303</i> oceniano zmianę dystansu względem wartości początkowych wyrażoną w metrach.</p> <p>W badaniu <i>Orlando 2024</i> ocenę wykonano na wyznaczonym 10-metrowym chodniku na płaskim podłożu. Uczestnicy otrzymali instrukcje i wsparcie zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. <i>American Thoracic Society</i>).</p> <p>W badaniu <i>BUR02</i> chorzy otrzymali polecenie przejścia przez 6 kolejnych minut długości wcześniej zmierzonej trasy, a pokonany dystans mierzono w metrach, zgodnie z opublikowanymi zasadami. Odnotowano użycie urządzeń wspomagających.</p> <p>W badaniu <i>Insogna 2024</i> wykonano 6MWT na początku, w 10. oraz 12. tygodniu badania.</p> <p>W badaniu <i>Krishna 2023</i> mobilność oceniano na podstawie wyniku 6MWT na wizycie wyjściowej oraz w 52 tygodniu badania. Ponadto, ocenie poddano częstość występowania wyniku 6MWT &gt;MCID w 52. tygodniu badania.</p> | <p>Im wyższy odsetek (uzyskiwany wynik względem wartości przewidywanych dla populacji normalnej) tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Zmiana dodatnia świadczy o skuteczności leczenia.</p> | <p>Za zmianę istotną klinicznie uznaje się wartość MCID=80 metrów [ab.konf. Krishna 2023].</p> |

| Punkt końcowy | Badanie                                                      | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kierunek zmian                                                              | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <i>Orlando 2024</i>                                          | Mobilność w badaniu <i>Orlando 2024</i> mierzono za pomocą krótkiego testu sprawności fizycznej (SPPB), obejmującego 3 domeny: chód (test prędkości chodu na dystansie 4 m), sprawność nerwowo-mięśniową (czas wstawania z pozycji siedzącej) oraz równowagę (stanie obok siebie, półtandem i tandem). W przypadku testów chodu i wstawania z pozycji siedzącej rejestrowano surowe wyniki dotyczące czasu i odległości. Ponadto, wyniki każdego testu przeliczano na wynik w skali od 0. do 4. punktów, w zależności od zdolności do ukończenia testu i (w stosownych przypadkach) czasu lub odległości osiągniętej w stosunku do przypisanych punktów odcięcia. Wyniki te następnie zliczano w celu uzyskania sumy wynoszącej od 0. do 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wyższe wyniki testu SPPB wskazują na lepszą sprawność fizyczną i mobilność. | Test SPPB jest jednym z wiodących i często wykorzystywanych w praktyce klinicznej narzędzi oceniających funkcje fizyczne [Western 2022].                                                                                                         |
|               | <i>Insogna 2024</i><br><i>Krishna 2023</i><br><i>XLH DMP</i> | Badanie „wstań i idź (TUG) polega na pomiarze czasu, jaki zajmuje choremu wstanie z pozycji siedzącej, przejście 3 metrów, obrócenie się, powrót do pozycji siedzącej i ponowne zajęcie miejsca na krześle. Mobilność jest oceniana na podstawie czasu potrzebnego do wykonania testu, przy czym wynik <10 sekund, świadczy o prawidłowej mobilności, ≥10 - <20 sekund świadczy o dobrej mobilności (chory może samodzielnie wychodzić na zewnątrz i nie wymaga pomocy w chodzeniu), ≥20- <30 sekund świadczy o problemach z chodzeniem i równowagą (chory nie może samodzielnie wychodzić na zewnątrz i wymaga pomocy w chodzeniu) [Kear 2017, Sears 2023].<br>W badaniu <i>Insogna 2024</i> ocenę poddano zmianę wyniku testu TUG względem wartości wyjściowej w 10. i 12. tygodniu badania.<br>W badaniu <i>Krishna 2023</i> zmianę wyniku testu TUG względem wartości wyjściowej oceniano w 52. tygodniu badania.<br>W badaniu <i>XLH DMP</i> oceniano średnią zmianę wyniku TUG względem wartości początkowych w 1. roku. | Niższe wyniki testu wskazują na lepszą sprawność fizyczną i mobilność.      | Test TUG stanowi niezawodny, opłacalny, bezpieczny i efektywny czasowo sposób oceny ogólnej sprawności ruchowej. Ponadto, wykazuje wysoką korelację z innymi sprawdzonymi testami, mierzącymi szybkość chodu na dłuższych odcinkach [Kear 2017]. |

| Punkt końcowy      | Badanie                                        | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kierunek zmian                                                                                                                 | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <i>Insogna 2024</i><br><i>Arcidiacono 2023</i> | <p>W badaniu <i>Insogna 2024</i> wyniki testu wstawania z pozycji siedzącej (STS) oceniono na początku, w 10. i 12. tygodniu badania.</p> <p>W badaniu <i>Insogna 2024</i> chorzy siedzieli na środku krzesła, dłonie mieli umieszczone na przeciwległym ramieniu, skrzyżowane w nadgarstkach, stopy były położone płasko na podłodze, a plecy były wyprostowane, z ramionami przyciśniętymi do klatki piersiowej. Na znak chory powinien wstać do pozycji całkowicie stojącej, a następnie usiąść. Powinien powtarzać tę czynność w czasie 30 sekund [Insogna 2024].</p> <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano zmianę wyniku STS w czasie w stosunku do wartości wyjściowej.</p> | Im więcej wykonanych powtórzeń „usiąść i wstać” w danym przedziale czasowym tym siła nóg oraz tolerancja wysiłku jest większa. | STS ma znaczenie kliniczne dla siły mięśni i oceny funkcjonalnej u osób starszych. Krótkie wersje STS wydają się być istotne w ocenie siły nóg, podczas gdy dłuższe wersje wydają się odpowiednie do oceny tolerancji wysiłku, ujawniając często charakterystyczne zmęczenie pod koniec testu [Tsekoura 2020]. |
|                    | <i>Arcidiacono 2023</i>                        | W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano zmianę wyniku testu chodu na 10 metrów w czasie w stosunku do wartości wyjściowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Niższe wyniki testu wskazują na lepszą sprawność fizyczną i mobilność.                                                         | Wyniki testu chodu są skorelowane ze stężeniem fosforanów w surowicy i reabsorpcją kanalikową fosforanów u chorych na XLH [Arcidiacono 2023].                                                                                                                                                                  |
| Aktywność fizyczna | <i>Orlando 2024</i>                            | W badaniu <i>Orlando 2024</i> aktywność fizyczną mierzono za pomocą międzynarodowego kwestionariusza aktywności fizycznej (IPAQ). Aby wypełnić IPAQ, uczestnicy zostali poproszeni o zapisanie częstotliwości i czasu wykonywania czynności o różnej intensywności, takich jak wypoczynek, praca, aktywne dojazdy do pracy i aktywność fizyczna na podwórku/ w gospodarstwie domowym w poprzednim tygodniu. Przy użyciu ustalonych współczynników konwersji dla tych aktywności, ogólna aktywność fizyczna została przedstawiona jako wydatek energetyczny wyrażony w ekwiwalencie metabolicznym - min./ tydzień.                                                                         | Im wyższy wydatek energetyczny tym wyższa aktywność fizyczna.                                                                  | Kwestionariusz IPAQ jest użytecznym narzędziem do pomiaru aktywności fizycznej w różnych grupach wiekowych oraz z uwzględnieniem podziału płci [Alomari 2011]                                                                                                                                                  |

| Punkt końcowy               | Badanie                                    | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kierunek zmian                                                      | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <i>Insogna 2024</i>                        | W badaniu <i>Insogna 2024</i> oceniano tempo aktywności fosforylacji mitochondrialnej (synteza ATP), którą oceniono w kompleksie mięśni płaszczkowatych/brzuchatych prawej łydki metodą transferu saturacji <sup>31</sup> P MRS wykonanego przy użyciu 4-teslowego systemu MR całego ciała. Używając całkowicie zrelaksowanych widm <sup>31</sup> P, mierzono również całkowitą zawartość Pi w mięśniach na gram tkanki, zakładając stałą zawartość ATP wynoszącą 5,5 μmol/g w mięśniach.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Im wyższy wynik syntezy ATP, tym większa poprawa pracy mięśni.      | Pomiar syntezy ATP informuje o zaopatrzeniu organizmu w energię, a co za tym idzie do oceny sił fizyczno-umysłowych organizmu [MITO MED 2024].                                                                                               |
| <b>Siła kończyn dolnych</b> | <i>Orlando 2024</i><br><i>Insogna 2024</i> | Siła kończyn dolnych została oceniona za pomocą pojedynczego skoku pionowego na dwóch nogach na płycie siłowej Leonardo. Dane były próbkowane z częstotliwością 800 Hz, a ich analiza została przeprowadzona za pomocą wbudowanego oprogramowania dostarczonego wraz z urządzeniem. Uczestnicy wykonali 3 próby, z 60-sekundowym odpoczynkiem pomiędzy każdym skokiem. Rejestrowano moc szczytową (w kilowatach), moc szczytową skorygowaną o masę (W/ kg) oraz wskaźnik sprawności Esslingera (moc skoku jako wartość procentowa w odniesieniu do danych normatywnych skorygowanych o wiek, płeć i masę), przy czym do analizy wykorzystano najwyższą wartość.<br><br>W badaniu <i>Insogna 2024</i> przeprowadzono kilka testów siły kończyn dolnych na początku oraz podczas 10. i 12. tygodnia badania. Siłę prostowania/zginania kolan oraz prostowania/zginania/odwodzenia biodra mierzono ilościowo przy użyciu dynamometru Hogan MicroFET.2. | Im wyższa siła mięśni kończyn dolnych, tym skuteczniejsze leczenie. | Zintegrowane testy oceniające funkcje mięśni koncentrują się głównie na działaniach grup mięśniowych kończyn dolnych. Objawy związane z kończynami dolnymi mogą prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych w przebiegu XLH [Insogna 2024]. |
| <b>Siła kończyn górnych</b> | <i>Orlando 2024</i><br><i>Insogna 2024</i> | W badaniu <i>Orlando 2024</i> siła kończyn górnych została oceniona za pomocą dynamometru ręcznego. Uczestnicy zostali poproszeni o stanie i trzymanie dynamometru z nadgarstkiem w pozycji neutralnej, ramieniem zgiętym pod kątem 90° i przedramieniem w pozycji środkowej. Podczas testu zachowano odstęp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Im wyższa siła mięśni kończyn górnych, tym skuteczniejsze leczenie. | Dolegliwości kończyn górnych związane z zakresem ruchu z powodu entezopatii i dolegliwości stawów dłoniowych często towarzyszą chorym na XLH [Insogna 2024].                                                                                 |

| Punkt końcowy           | Badanie                                                                                                                                                           | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kierunek zmian                                                                                                | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                                                                                                                                                   | <p>5 cm między ramieniem a tułowiem. Uczestnicy byli zachęcani do ściskania tak mocno, jak to możliwe przez 3 s. Dla każdego uczestnika szerokość uchwytu dynamometru została ustawiona zgodnie z rozmiarem jego dłoni (tj. środkowy palec na wewnętrznym uchwycie). Wykonano trzy próby, z 30-sekundowym odpoczynkiem pomiędzy każdą próbą i zarejestrowano najwyższą wartość.</p> <p>W badaniu <i>Insogna 2024</i> siła chwytu została mierzona ilościowo przy użyciu ręcznego dynamometru cyfrowego Jamar plus. Test ramienia z obciążeniem wykonano przy użyciu modyfikacji opublikowanego protokołu. Wyniki oceniano na początku oraz w 10. i 12. tygodniu badania.</p>                                       |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Parametry laboratoryjne | <p><b>CL303</b></p> <p></p> <p><i>Arcidiacono 2023</i></p> <p><i>XLH DMP</i></p> | <p>W badaniu <b>CL303 pierwszorzędownym</b> punktem końcowym była częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN (&gt;2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)). Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 24. tygodniem tj. w tygodniach 2., 6., 10., 14., 18. i 22. (2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku).</p> <p></p> <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy &gt;LLN.</p> <p>W badaniu <i>XLH DMP</i> oceniano częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy &gt;LLN w 1. roku.</p> | <p>Im wyższa częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów &gt; LLN tym wyższa skuteczność leczenia.</p> | <p>Biochemiczne cechy XLH obejmują m.in. hipofosfatemie wynikającą z utraty fosforanów w nerkach oraz zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) [Haffner 2019].</p> <p>Przewlekła hipofosfatemia prowadzi do krzywicy i osteomalacji tj. 2 głównych patologicznych cech XLH w kościach. W związku z powyższym jednym z celów terapii jest zwiększenie stężenia fosforanów w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych [CADTH 2020].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenia XLH utratę fosforanów w nerkach należy ocenić za pomocą TmP/GFR (maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów) [Haffner 2019].</p> |
|                         | <p><i>CL303</i></p> <p><i>CL304</i></p>                                                                                                                           | <p>W badaniach <i>CL303</i> i <i>CL304</i> mierzono zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/kostnej fosfatazy alkalicznej, fosforanów w surowicy, 1,25(OH)<sub>2</sub>D,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Wzrost stężenia fosforanów, TmP/GFR, wapnia i witaminy</p>                                                 | <p>U chorych z XLH stężenie wapnia w surowicy jest zwykle w dolnym</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Punkt końcowy | Badanie          | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kierunek zmian                                                                                     | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                  | 25(OH)D <sup>10</sup> oraz zmianę maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR) względem wartości początkowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D świadczy o skuteczności leczenia.<br>Spadek stężenia ALP i PTH świadczy o skuteczności leczenia. | zakresie normy, a wapń w moczu jest niski ze względu na zaburzoną syntezę witaminy D i w konsekwencji zmniejszone wchłanianie wapnia w jelitach. U chorych z hiposfatemią poziom krążącej witaminy D (1,25(OH) <sub>2</sub> D) jest niski lub nieprawidłowy [Haffner 2019].<br><br>Stężenie PTH powinno być regularnie oznaczanie ze względu na ryzyko wystąpienia wtórnej nadczynności przytarczyc spowodowanej suplementacją fosforanów [Haffner 2019].<br><br>Biorąc pod uwagę powyższe informacje, pomiary stężenia fosforanów, wapnia, ALP/BALP, TmP/GFR i witaminy D należy uznać za parametry istotne klinicznie. |
|               |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|               | BUR02            | W badaniu <i>BUR02</i> pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena stężenia fosforanów w surowicy na czczo pod koniec każdego cyklu dawkowania.<br>Drugorzędowymi wynikami była ocena stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy i wchłanianie zwrotne fosforanów przez nerki (stosunek maksymalnej szybkości wchłaniania zwrotnego w kanalikach do szybkości filtracji kłębuszkowej (TmP/GFR), obliczone na podstawie pomiarów krwi i moczu na czczo.                                                                                                                                                                                 |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|               | Insogna 2024     | W badaniu <i>Insogna 2024</i> przeprowadzono analizę stężenia fosforanów, kreatyniny i wapnia we krwi i moczu na czczo. Dane dotyczące kreatyniny i fosforanów wykorzystywano do obliczenia maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów.<br>W badaniu oceniano zmianę stężenia w 10. i 12. tygodniu badania względem wartości wyjściowych.<br>W badaniu <i>Insogna 2024</i> stężenie nienaruszonego PTH, 1,25(OH) <sub>2</sub> D, 25(OH)D- oraz aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej mierzono za pomocą autoanalyzera IDS-iSYS. W badaniu oceniano zmianę stężenia w 10. i 12. tygodniu badania względem wartości wyjściowych. |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|               | Arcidiacono 2023 | W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano zmianę stężenia wapnia, fosforanów, 1,25(OH) <sub>2</sub> D, 25(OH)D,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>10</sup> Metabolit witaminy D, który odzwierciedla poziom witaminy D w organizmie.

| Punkt końcowy  | Badanie                                             | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kierunek zmian                                                                 | Istotność kliniczna                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                     | PTH, kreatyniny, hemoglobiny oraz BALP w surowicy w czasie badania w stosunku do wartości wyjściowej. Dodatkowo, u 7 chorych oceniono zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wartości wskaźnika TmP/GFR w 4., 12. i 24 tyg. leczenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                |                                                                                           |
|                | <i>Arcidiacono 2025</i>                             | W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> oceniono stężenie fosforanów na początku badania oraz po 2., 4. i 24. tyg. obserwacji dla populacji ogólnej oraz stężenie fosforanów, PTH i TmP/GFR na początku badania oraz po 2., 4. i 48 tyg. obserwacji dla kohorty chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie. Wszystkie próbki laboratoryjne wysyłano do jednego z 9 ośrodków. Ze względu na stosowne różne zakresy referencyjne dla PTH w ośrodkach, zmienną tą wyrażono jako odchylenie standardowe od średniej odpowiedniej populacji referencyjnej stosując metodę z-log dla analizy wieloośrodkowej. W podgrupie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie do oznaczeń fosforanów pobierano próbki osocza z heparyną litu. Natomiast stężenie TmP/GFR obliczano na podstawie próbki krwi na czczo i porannej próbki moczu. |                                                                                |                                                                                           |
|                | <i>Krishna 2023</i>                                 | W badaniu <i>Krishna 2023</i> oceniano zmianę stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej w 2. i 52. tygodniu obserwacji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                |                                                                                           |
|                | <i>XLH DMP</i>                                      | W badaniu <i>XLH DMP</i> oceniano zmianę stężenia fosforanów, 1,25(OH) <sub>2</sub> D oraz nienaruszonego PTH w surowicy w 1. roku w stosunku do wartości początkowej. Dodatkowo określono odsetek chorych, u których osiągnięto prawidłowe stężenie PTH <80,1 pg/ml (ULN) na początku badania oraz w czasie wizyty po 1. roku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                |                                                                                           |
| Gojenie złamań | <i>CL303</i><br><i>CL304</i><br><i>Krishna 2023</i> | W badaniu <i>CL303</i> oceniano prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia aktywnych złamań/pseudozłamań występujących na początku badania oraz procent wyleczonych aktywnych złamań/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Im wyższe prawdopodobieństwo wyleczenia złamań oraz wyższy procent wyleczonych | Jednym z poważnych powikłań XLH w populacji dorosłych są złamania i pseudozłamania kości. |

| Punkt końcowy                     | Badanie        | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kierunek zmian                                                                                                                                                                                                                              | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                | <p>pseudozłamań występujących na początku badania. Wyniki przedstawiono dla 24. tygodnia leczenia.</p> <p>W badaniu <i>CL304</i> oceniano procent wyleczonych aktywnych pseudozłamań występujących na początku badania.</p> <p>W badaniu <i>Krishna 2023</i> oceniano zmiany widoczne w scyntygrafii kości (wyleczenie/ częściowe wyleczenie złamań oraz obecność nowych podejrzanych ognisk złamania) w 52. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | złamań tym wyższa skuteczność leczenia.                                                                                                                                                                                                     | <p>Biomarkery kostne w surowicy odzwierciedlają tempo przebudowy kości. W przypadku osteomalacji, która jest cechą charakterystyczną XLH, kość niedostatecznie zmineralizowana uniemożliwia przyczepianie się osteoklastów do powierzchni kości w celu zainicjowania procesu przebudowy kości. Dlatego chorzy z XLH mają niski wskaźnik przebudowy kości, co pogarsza jakość kości, prowadząc do pseudozłamań i opóźnionego gojenia złamań [EMA 2020a]. Parametry mierzone w badaniach mogą odzwierciedlać poprawę w zakresie osteomalacji.</p> |
| Ocena tworzenia i resorpcji kości | CL303<br>CL304 | <p>W badaniu <i>CL304</i> oceniono dla każdej próbki, w obszarach kości gąbczastej z widocznym osteoidem, jak również przyległej zmineralizowanej tkanki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosunek minerałów do macierzy został zweryfikowany w oparciu o pomiary masy popiołu. Jest to forma gęstości kości, która bezpośrednio mierzy i uwzględnia ilość organicznej macierzy w analizowanej objętości próbki;</li> <li>• dojrzałość/ krystaliczność minerałów analizowano za pomocą mikrospektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera, który jest szczególnie przydatny w ustaleniu składu chemicznego słabo krystalicznych kryształów apatytu w kościach (tj. obecności zanieczyszczeń oraz na podstawie porównania z analizą rozszerzania linii rentgenowskich, ich kształtu i wielkości). Zdrowa kość składa się z krystaliczności, których rozmiar i kształt mieszczą się w pewnym zakresie;</li> <li>• stosunek enzymatycznego sieciowania kolagenu (pirydynolina/dwuwartościowa) został zweryfikowany w oparciu o biochemicznie scharakteryzowane peptydy usieciowane kolagenem, a także biochemicznie analizowane modele tkanek.</li> </ul> <p>Punkty końcowe w badaniu <i>CL304</i> porównano pomiędzy stanem wyjściowym i po leczeniu BUR oraz</p> | <p>Wzrost stężenia P1NP i CTx świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Redukcja parametrów OV/BV, O.Th i OS/BS świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Redukcja opóźnienia czasu mineralizacji kości świadczy o skuteczności leczenia.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

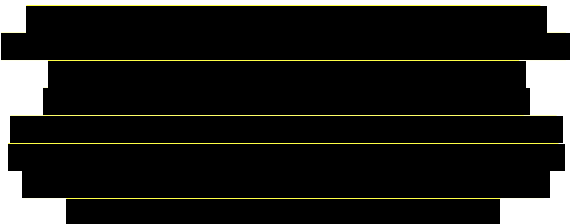
| Punkt końcowy                          | Badanie                 | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kierunek zmian                                                           | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        |                         | <p>z danymi referencyjnymi pochodzących od zdrowych dorosłych.</p> <p>W badaniu <i>CL304</i> oceniono funkcję i metabolizm komórek oraz rozmieszczenie tkanki kostnej za pomocą histomorfometrii kości. Hipomineralizowane zmiany periosteocytarne są definiowane jako słabo zmineralizowana macierz (pomiędzy 1,71-10 wt% Ca) wokół niezmineralizowanych luk osteocytów. W każdej próbce przeanalizowano obszar hipomineralizowanych zmian periosteocytarnych obejmujących około 766 (wartość medianowa) pojedynczych rdzeni luk osteocytów o rozmiarze od 4,7 do 80 <math>\mu\text{m}^2</math>. Następnie w każdej próbce biopsji oceniono skumulowaną częstość występowania w procentach całkowitego rdzenia luk osteocytów i powiązanego obszaru hipomineralizowanego oraz porównano rozmiar hipomineralizowanych zmian periosteocytarnych na 90. percentylu rdzenia, przed i po leczeniu BUR.</p> <p>Porównano również wyniki z wartościami kontrolnymi uzyskanymi wcześniej od dwóch zdrowych kobiet przed menopauzą z prawidłową gęstością mineralną kości, prawidłowym BMDD i bez historii złamań, a także z danymi uzyskanymi od czterech dorosłych chorych na XLH.</p> |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                          |
|                                        | <i>Arcidiacono 2023</i> | W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano stężenie CTx w surowicy w 24. tyg. badania względem wartości wyjściowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                          |
| Indeks masy mięśni szkieletowych (SMI) | <i>Arcidiacono 2023</i> | W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano zmianę wyniku SMI w 24. tyg. w stosunku do wartości wyjściowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Im wyższy indeks masy mięśni szkieletowych, tym skuteczniejsze leczenie. | Testy badające wydolność mięśni szkieletowych mogą zostać włączone do obserwacji klinicznej w celu wyczerpującej oceny chorych na XLH i mogą pomóc w ocenie skuteczności leczenia BUR u tych chorych [Arcidiacono 2023]. |

| Punkt końcowy                              | Badanie                               | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kierunek zmian                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Istotność kliniczna                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stosowanie opioidów/ leków przeciwbólowych | <i>Krishna 2023</i><br><i>BUR02</i>   | W badaniu <i>Krishna 2023</i> oceniono częstość przerwania stosowania opioidów w 52. tygodniu badania u chorych zażywających opioidy w chwili rozpoczęcia badania.<br><br>W badaniu <i>BUR02</i> oceniono poddano odsetek chorych, którzy przegrali stosowanie leków przeciwbólowych/ opioidów w czasie badania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Im niższy odsetek chorych stosujących opioidy/ leki przeciwbólowe, tym skuteczniejsze leczenie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Stosowanie środków przeciwbólowych pozwala ocenić skuteczność terapii, która wyklucza dolegliwości bólowe powodowane przez chorobę. |
| Jakość życia                               |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                     |
| PROMIS                                     | <i>Insogna 2024</i><br><i>XLH DMP</i> | PROMIS to skala służąca do oceny zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>Domena oceniająca zmęczenie składa się z 8 pozycji oceniających częstość występowania zmęczenia w 5-stopniowej skali: nigdy, prawie nigdy, czasami, często i prawie zawsze.<br><br>W badaniu <i>Insogna 2024</i> wyniki zgłaszane przez chorych, w tym ból, sztywność i zmęczenie, oceniano przy użyciu odpowiednich narzędzi z systemu informacyjnego do pomiaru wyników zgłaszanych przez chorych (PROMIS). Obliczono różnicę między | Wyższy wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej <b>ból</b> wskazuje na większy wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie chorego, redukcja wyniku świadczy o poprawie w zakresie wpływu bólu na funkcjonowanie.<br><br>Wyższy wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej <b>funkcjonowanie fizyczne: mobilność</b> wskazuje na lepszą mobilność, wzrost wyniku świadczy o poprawie mobilności.<br><br>Wyższy wyniki wg PROMIS w domenie oceniającej <b>zmęczenie</b> wskazuje na wyższy poziom zmęczenia, redukcja wyniku świadczy o poprawie w zakresie zmęczenia. | Za zmianę istotną klinicznie we wszystkich domenach uznaje się wartość MCID=3 [Padidela 2021].                                      |

| Punkt końcowy | Badanie                                                                                                                                                                           | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kierunek zmian                                                         | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                                                                                                                                                   | <p>wizytą wyjściową a 10 tygodniem badania dla wszystkich uczestników.</p> <p>W przypadku interferencji bólu zastosowano skrócony formularz 6B, w przypadku sztywności zastosowano formularz ASCQ v2.0, w przypadku zmęczenia zastosowano skrócony formularz 7a v1.0, w przypadku bólu stawów kończyn dolnych zastosowano skalę <i>Knee Injury and Oseoarthritis Outcome Score</i> (KOOS). Kwestionariusz zawiera ocenę od 0% do 100%.</p> <p>W badaniu <i>XLH DMP</i> ocenie poddano wynik w kwestionariuszu PROMIS PF, służącym do pomiaru sprawności fizycznej chorych za pomocą skali czynności życia codziennego i oceny kończyn górnych i dolnych oraz centralnych obszarów ciała. Wynik PROMIS PF wynoszący 50 pkt. jest równoważny wynikom uzyskanym przez przeciętnego Amerykanina. Ocenie poddano zmianę wyniku kwestionariusza PROMIS PF względem wartości początkowych w 1. roku badania.</p>                      |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| BPI-SF i BFI  | <p>CL303</p> <p>CL304</p> <p></p> <p>BUR02</p> <p>Arcidiacono 2023</p> <p>Arcidiacono 2025</p> | <p>Skala BPI-SF służy do oceny bólu w trzech domenach: średni i największy najgorszy ból, nasilenie bólu oraz wpływ bólu. BPI-SF składa się z 11 pytań (standardowa wersja kwestionariusza BPI-SF składa się z 15 pytań). W ramach kwestionariusza oceniano stopień nasilenia dolegliwości bólowych w okresie ostatnich 24 godzin. Ocenie poddano następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najgorszy ból (średni wynik z 8 dni) – 1 pozycja;</li> <li>• najgorszy ból (najwyższy wynik z 8 dni) – 1 pozycja;</li> <li>• nasilenie bólu – 4 pozycje;</li> <li>• wpływ bólu na funkcjonowanie – 7 pozycji.</li> </ul> <p>Skala BFI składa się z 9 pytań. W ramach kwestionariusza oceniano stopień nasilenia zmęczenia w okresie ostatnich 24 godzin. Ocenie poddano następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najgorsze zmęczenie (średni wynik z 8 dni) – 1 pozycja;</li> </ul> | <p>Zmniejszenie wyniku świadczy o poprawie w skali BPI-SF oraz BFI</p> | <p>MCID wynoszą odpowiednio dla <u>BPI-SF</u> dla oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najgorszego ból: -1,72;</li> <li>• wpływu bólu na funkcjonowanie: -1,0 [Briot 2021, SMC 2023].</li> </ul> <p>MCID wynoszą odpowiednio dla <u>BFI</u> dla oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najgorszego zmęczenie: -1,5;</li> <li>• wpływu zmęczenia na funkcjonowanie chorego: -1,2.</li> <li>• całkowitego wyniku zmęczenie: -1,2 [Briot 2021].</li> </ul> |

| Punkt końcowy | Badanie                                                                                 | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kierunek zmian                           | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• najgorsze zmęczenie (najwyższy wynik z 8 dni) – 1 pozycja;</li> <li>• nasilenie zmęczenia – 3 pozycje;</li> <li>• wpływ zmęczenia na funkcjonowanie – 6 pozycji;</li> <li>• całkowity wynik zmęczenia – 9 pozycji.</li> </ul> <p>Obu kwestionariusze BPI-SF oraz BFI zawierają ocenę w skali od 0 (najlepszy) do 10 (najgorszy).</p> <p>W badaniu <i>CL303</i> oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych w podskali oceniającej ból wg BPI-SF oraz zmęczenie wg BFI.</p> <p>W badaniu <i>CL304</i> oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych w podskali oceniającej ból wg BPI-SF.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>W badaniu <i>BUR02</i> wyniki wg BPI-SF i BFI zostały oceniane z okresem odniesienia 24 godzin. Średni i największy ból oraz średnie i największe zmęczenie zostały ocenione w czasie ostatnich 8 dni).</p> <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> oceniano zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w domenach dotyczących bólu i życia w kwestionariuszu BPI.</p> <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> oceniono zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w domenie dotyczącej bólu po 48 tyg. z podziałem na: najgorszy ból, średni ból oraz wpływ bólu na funkcjonowanie.</p> |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indeks WOMAC  | <i>CL303</i><br>[REDACTED]<br><i>BUR02</i><br><i>XLH DMP</i><br><i>Arcidiacono 2025</i> | <p>Indeks WOMAC składa się z 24 pytań, w skład których wchodzi parametry określające dolegliwości bólowe, sztywność oraz sprawność fizyczną u osób ze zwyrodnieniową chorobą stawu biodrowego lub kolanowego. W ramach kwestionariusza oceniano stan w okresie ostatnich 48 godzin. Ocenie poddano następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból – 5 pozycji;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zmniejszenie wyniku świadczy o poprawie. | <p>MCID wynoszą odpowiednio dla WOMAC dla oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowitego wyniku: -10,0;</li> <li>• funkcjonowania fizycznego: -8,0; <ul style="list-style-type: none"> <li>• sztywności: -10,0;</li> <li>• bólu: -11,0 [Briot 2021, SMC 2023].</li> </ul> </li> </ul> |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kierunek zmian | Istotność kliniczna                                                           |
|---------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|               |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>sztywność – 2 pozycje;</li> <li>funkcjonowanie fizyczne – 17 pozycji;</li> <li>wynik całkowity – 24 pozycje.</li> </ul> <p>Każda pozycja była oceniana w 5-punktowej skali: brak, łagodny, umiarkowany, ciężki, ekstremalny.</p> <p>W indeksie WOMAC punktacja jest sumarycznym wskaźnikiem znormalizowanym w skali od 0. do 100., odzwierciedlającym odsetek maksymalnego wyniku, gdzie 0. oznacza najlepszy stan zdrowia, a 100. najgorszy.</p> <p>W badaniu <i>CL303</i> oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych w całkowitym wyniku oraz podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne, sztywność, ból.</p> <p></p> <p>W badaniu <i>BUR02</i> oceniano zmianę wyników wg WOMAC w stosunku do wartości początkowej badania <i>CL303</i>. Wyniki wg WOMAC oceniono z okresem odniesienia wynoszącym 48 godzin. Wyniki te stanowiły drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>XLH DMP</i> oceniano zmianę wyników wg WOMAC w 1. roku w stosunku do wartości początkowej za pomocą PRO. Ponadto, oceniano również częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu WOMAC &gt;MCID w 1. roku.</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica służy do pomiaru najmniejszej istotnej zmiany, odczuwanej przez chorych z XLH. W badaniu <i>XLH DMP</i> zwalidowane wartości MCID dla kwestionariusza WOMAC u dorosłych chorych z XLH wynosiły odpowiednio: dla bólu &gt;11, dla sztywności &gt;10, dla funkcji fizycznej &gt;8 oraz dla wyniku całkowitego &gt;10.</p> |                | Według SMC 2023 MCID dla funkcjonowania fizycznego wyniosło - 9,3 [SMC 2023]. |

| Punkt końcowy | Badanie                                                                                                  | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kierunek zmian                                                                                                  | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                                                                          | W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> oceniono zmianę w poszczególnych domenach kwestionariusza WOMAC w 48 tyg. względem wartości początkowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| EQ-5D-5L      | <br><i>Krishna 2023</i> | <br><br><p>W badaniu <i>Krishna 2023</i> oceniano odsetek chorych zgłaszających umiarkowane, ciężkie lub skrajne ograniczenia w wynikach kwestionariusza EQ-5D-5L na wizycie wyjściowej oraz w 52. tygodniu badania. Oceniano też zmianę wyniku w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu w 52. tygodniu badania.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | Zwiększenie wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L (w tym według skali VAS) oznacza poprawę zdrowia i jakości życia. | Nie odnaleziono informacji dotyczącej progu istotności klinicznej dla zmiany w kwestionariuszu EQ-5D-5L. Autorzy badania również nie odnieśli się do istotności klinicznej dla tego punktu końcowego. Mając jednak na uwadze, że kwestionariusz ocenia jakość życia, należy uznać, że jego wyniki mają znaczenie kliniczne dla chorego. |
| HAQ           | <i>Arcidiacono 2025</i>                                                                                  | <p>Kwestionariusz HAQ jest narzędziem służącym do oceny sprawności funkcjonalnej, poziomu niepełnosprawności i dolegliwości bólowych u chorych z chorobami reumatycznymi. Składa się z 20 pytań dotyczących codziennych czynności, pogrupowanych w 8 kategorii: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, sięganie oraz chwytanie [Che 2016].</p> <p>Każda odpowiedź oceniana jest w skali 0-3 pkt., gdzie 0 pkt. oznacza brak trudności, 1 pkt. – niewielkie trudności, 2 pkt. – znaczne trudności, a 3 pkt. – brak możliwości wykonania czynności [Che 2016].</p> <p>Wynik końcowy oblicza się jako średnią z ośmiu kategorii (dla każdej kategorii przyjmuje się najwyższy uzyskany wynik). Kwestionariusz uwzględnia również</p> | Im niższy wynik w kwestionariuszu HAQ tym wyższa jakość życia.                                                  | Kwestionariusz HAQ jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny jakości życia chorych z chorobami reumatologicznymi [Che 2016].                                                                                                                                                                                                       |

| Punkt końcowy                | Badanie                                                                                   | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kierunek zmian                                                                                                                                                                                                                                                     | Istotność kliniczna                                                                                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                                           | stosowanie pomocy innych osób lub urządzeń wspomagających [Che 2016].<br>W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> kwestionariusz HAQ został użyty w celu oceny jakości życia u chorych na XLH związaną ze zdrowiem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |
| <b>RAPID3</b>                | <i>Arcidiacono 2025</i>                                                                   | Kwestionariusz RAPID3 to złożone narzędzie oceniające trzy kluczowe domeny: sprawność fizyczną, ból oraz aktywność choroby. Każda z nich punktowana jest w skali od 0. do 10, a wynik całkowity stanowi sumę trzech wartości (zakres 0-30 punktów) [Che 2016].<br>Wynik >12 pkt. oznacza wysokie nasilenie choroby, 6-12 pkt. – umiarkowane nasilenie choroby, 3-6 pkt. – niskie nasilenie choroby, natomiast wynik <3 pkt. oznacza remisję choroby [Che 2016].<br>W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> jakość życia u chorych na XLH oceniono za pomocą kwestionariusza RAPID3. | Niższy wynik w kwestionariuszu RAPID3 oznacza mniejsze obciążenie chorobą                                                                                                                                                                                          | W publikacji <i>Che 2016</i> oceniającej jakość życia chorych na XLH, jako próg wyznaczający niską jakość życia wybrano wynik >6 pkt. |
| <b>Profil bezpieczeństwa</b> |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |
| <b>Bezpieczeństwo</b>        | <i>CL303</i><br><i>CL304</i><br><i>BUR02</i><br><i>XLH DMP</i><br><i>Arcidiacono 2025</i> | Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.<br><b>Związek z badanym lekiem:</b>                                            | Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.<br>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC <sup>11</sup> , tym większe | Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]                    |

<sup>11</sup> bezwzględna liczba neutrofilii

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

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja                                                                            | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|               |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> |                |                     |

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- publikacje EMA [EMA 2020, ChPL Crysvita®];
- publikację FDA [FDA 2023];
- wpis w bazie ADRReports [ADR 2024];
- rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2024].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący badanie zakończone (nieopublikowane w formie pełnego tekstu), eksperymentalne i jednoramienne. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 20.3.

## 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 z 4 analityków ( ) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Crysvita®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 20.12);
- IS różnic między grupami w ocenie skuteczności określano na podstawie danych wskazanych przez autorów badania. P-wartość z badań włączonych do analizy przedstawiano jedynie w przypadku, gdy podawali ją autorzy badania;
- nie ekstrahowano wyników w podziale na płeć z publikacji *Insogna 2024* oraz *Orlando 2024*;
- nie ekstrahowano wyników w podgrupach z publikacji *Insogna 2024*;
- z badania *Krishna 2023* nie przedstawiano wykresu dotyczącego wyników kwestionariusza EQ-5D-5L ze względu na brak możliwości wiarygodnego odczytania danych;
- z badania *Arcidiacono 2023* przedstawiony został tylko najdłuższy dostępny okres obserwacji;

- w badaniu *Arcidiacono 2023* nie ekstrahowano wyników dotyczących FGF23, ponieważ zostały one przedstawione tylko dla 3 chorych;

- w badaniu *CL303* odstąpiono od obliczenia parametrów względnych dla zmiennych dychotomicznych dot. skuteczności leczenia, ponieważ nie jest możliwe odtworzenie metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy. Autorzy testowali zmienne dychotomiczne na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) z uwzględnieniem czynników, według których stratyfikowano chorych podczas randomizacji, tj. średniej oceny bólu wg BPI oraz regionu;
- z publikacji *EMA 2020* dla badania *CL303* ekstrahowano wyniki przedstawione wyłącznie dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej lub ekstrahowano dane stanowiące uzupełnienie wyników dla punktów końcowych zaprezentowanych w publikacji pełnotekstowej (np. gdy autorzy nie podali wartości SE/LMS/p itp. dla analizowanego punktu końcowego);
- w badaniu *CL303* w 24. tyg. następował okres leczenia metodą otwartej próby, w której chorzy z grupy PLC rozpoczęli leczenie BUR (grupa PLC → BUR), a chorzy z grupy BUR kontynuowali leczenie BUR (grupa BUR → BUR). W analizie zaprezentowano wyniki wyłącznie dla chorych stosujących BUR przez cały okres badania, tj. grupy BUR → BUR.
- w przypadku badania *CL303* dostępne były wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez chorych zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. (publikacja *Portale 2019*) jak i 72 lub 96 tyg. (publikacja *Briot 2021*). W takich przypadkach w analizie zaprezentowano punkty końcowe raportowane przez chorych wyłącznie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z publikacji *Briot 2021*;
- w badaniu *XLH DMP* nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa podanych wyłącznie dla chorych stosujących terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D;
- dla badania *XLH DMP* odstąpiono od samodzielnych obliczeń OR, RD czy MD ze względu na przedstawienie przez autorów badania danych dla ważonej liczby chorych (N); IS wskazano na podstawie p-wartości przedstawionej przez autorów publikacji.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 20.10.9.2

W badaniu CL303 ze względu na losowy przydział chorych do grup za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ryzyko wynikające z selekcji i ryzyko związane ze znajomością interwencji określono jako niskie. Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem i raportowaniem określono jako niskie.

W badaniu CL303 doszło do błędu podczas randomizacji. Zgodnie z protokołem badania randomizacja miała być stratyfikowana według oceny średniego, najgorszego bólu wg BPI uzyskanego w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania. Z powodu błędu wykorzystano dane dot. średniego bólu wg BPI zamiast średniego, najgorszego bólu wg BPI. Należy jednak podkreślić, że najgorszy ból wg BPI był silnie skorelowany ze średnią oceną bólu, dlatego powyższy błąd miał minimalny wpływ na wyniki w badaniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania CL303 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)**

| Nr  | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji) | CL303                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 | Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i> ) był losowy?                                                                       | <p style="text-align: center;">T</p> <p>Chorzy byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy BUR i PLC za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS), ze stratyfikacją według średniego wyniku bólu wg BPI oraz według regionu.</p> <p>Według protokołu randomizacja miała być stratyfikowana wg. najgorszego bólu w skali BPI w czasie ostatnich 7 dni przed wizytą początkową. Jednakże z powodu błędu chorzy zostali stratyfikowani wg. średniego bólu w skali BPI.</p> <p>Planowana stratyfikacja wg. najgorszego bólu w skali BPI oraz rzeczywista stratyfikacja wg. średniego bólu w skali BPI były silnie skorelowane i miały minimalny wpływ na wyniki badań (korelacja Pearsona <math>p &lt; 0,001</math>).</p> |

| Nr        | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)                                                      | CL303                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2       | Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?                                                                                                              | T<br>Randomizację zaimplementowano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1.3       | Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?                                                                                                              | N<br>Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w charakterystyce chorych włączonych do badania.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ocena RoB |                                                                                                                                                                                                 | Niskie ryzyko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2.1       | Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?                                                                                                                           | N<br>Badanie podwójnie zaślepienie od wizyty początkowej do tygodnia 24. Chorzy otrzymywali BUR i PLC w takiej samej postaci (iniekcji podskórnych) oraz z taką samą częstością (Q4W). Po 24. tygodniu wszyscy uczestnicy przeszli na otwarte leczenie BUR, przy czym uczestnicy i personel badawczy wciąż zostali zaślepieni pod kątem pierwotnie przypisanego leczenia w podwójnie zaślepionej fazie badania. |
| 2.2       | Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?                                                                           | N<br>Badanie podwójnie zaślepienie od wizyty początkowej do tygodnia 24. Osoby wykonujące centralną ocenę wyników byli zaślepieni pod kątem przydziału uczestników do grupy badanej.                                                                                                                                                                                                                            |
| 2.3       | <i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i><br>Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania? | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2.4       | <i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i><br>Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?                                                                                                            | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2.5       | <i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i><br>Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?                                                                                          | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2.6       | Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                           | T<br>Analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2.7       | <i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i><br>Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?                                                | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ocena RoB |                                                                                                                                                                                                 | Niskie ryzyko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 3.1       | Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?                                                                         | PT<br>Analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku. Brak informacji o procesie cenzurowania danych.                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3.2       | <i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i>                                                                                                                                                   | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Nr               | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)                                   | CL303                                                                                                                                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?                                                                                         |                                                                                                                                                                            |
| 3.3              | <i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i><br>Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                           | n/d                                                                                                                                                                        |
| 3.4              | <i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i><br>Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?                                                 | n/d                                                                                                                                                                        |
| Ocena RoB        |                                                                                                                                                                              | Niskie ryzyko                                                                                                                                                              |
| 4.1              | Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?                                                                                                                                  | N<br>Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń związanych z pomiarami wyników. Wszystkie istotne punkty końcowe były analizowane zgodnie z przyjętymi metodami.             |
| 4.2              | Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?                                                                                                           | N<br>Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów pomiędzy grupami.                                                                                                   |
| 4.3              | <i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i><br>Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?                                            | PN<br>Badanie podwójnie zaślepiene.                                                                                                                                        |
| 4.4              | <i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i><br>Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?                                                     | n/d                                                                                                                                                                        |
| 4.5              | <i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i><br>Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?                                   | n/d                                                                                                                                                                        |
| Ocena RoB        |                                                                                                                                                                              | Niskie ryzyko                                                                                                                                                              |
| 5.1              | Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?             | T<br>Najważniejsze punkty końcowe analizowano zgodnie z protokołem badania.<br>Ostatnia wersja protokołu została opublikowana przed udostępnieniem niezaślepionych danych. |
| 5.2              | Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku? | N<br>Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie                                                                                   |
| 5.3              | Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?                                                             | N<br>Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.                                                                                  |
| Ocena RoB        |                                                                                                                                                                              | Niskie ryzyko                                                                                                                                                              |
| Ogólna ocena RoB |                                                                                                                                                                              | Niskie ryzyko                                                                                                                                                              |

\*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji

(ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych.

#### Ogólna ocena RoB

- niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach
- umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen
- wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

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

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD) lub błędu standardowego (SE) odczytywano bezpośrednio z badań. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

Przykładowo gdy dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż

w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

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

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

---

niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

**W Załączniku 20.1 zaprezentowano najważniejsze założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy.**

## 4. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w porównaniu z PLC w badaniu randomizowanym

Na podstawie randomizowanego badania CL303 w populacji dorosłych chorych na XLH przeprowadzono ocenę skuteczności burosumabu względem PLC.

Ocenę skuteczność przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- wynik testu 6MWT;
- gojenie złamań;
- wyniki kwestionariusza WOMAC i BPI-SF.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była normalizacja stężenia fosforanów w surowicy w 24-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wynik dotyczący najgorszego bólu w skali BPI oraz sztywność i sprawność fizyczną mierzone za pomocą wskaźnika WOMAC.

Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały wygojenie złamania i pseudozłamania, entezopatie, sześciominutowy test marszu, wynik dotyczący wpływu bólu w skali BPI, wynik dotyczący najgorszego zmęczenia w skali BFI oraz wynik dotyczący ogólnego zmęczenia w skali BFI.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 4.1. Homeostaza fosforanów

#### 4.1.1. Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN

W badaniu CL303 **pierwszorzędownym** punktem końcowym była częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN (>2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)). Średnią

obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 24. tygodniem tj. w tygodniach 2., 6., 10., 14., 18. i 22. (2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku).

Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN do 24. tygodnia była **istotnie statystycznie wyższa** w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC (94,1% vs 7,6%).

Autorzy publikacji przedstawili dodatkowo informację, iż 67,6% chorych w grupie BUR oraz 6,1% chorych w grupie PLC utrzymało średnie stężenie fosforanów >LLN tuż przed kolejną dawką leku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 6.**  
**Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN w badaniu CL303**

| Badanie (publikacja)                                                                                                    | OBS     | BUR                    |    | PLC                  |    | IS             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|----|----------------------|----|----------------|
|                                                                                                                         |         | n (%)                  | N  | n (%)                | N  |                |
| Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania <sup>a</sup> |         |                        |    |                      |    |                |
| CL303 (Insogna 2018)                                                                                                    | 24 tyg. | 64 (94,1)              | 68 | 5 (7,6)              | 66 | TAK<br>p<0,001 |
| Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN na podstawie wartości na koniec okresu dawkowania <sup>b</sup>  |         |                        |    |                      |    |                |
| CL303 (Insogna 2018)                                                                                                    | 24 tyg. | 46 (67,6) <sup>c</sup> | 68 | 4 (6,1) <sup>c</sup> | 66 | b/d            |

<sup>a</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 22. tyg. tj. 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku. Są to punkty maksymalnego efektu burosumabu

<sup>b</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 24. tyg. tj. na koniec każdego cyklu

<sup>c</sup> Obliczone na podstawie odsetka wskazanego w publikacji

#### 4.1.2. Stężenie fosforanów, 1,25(OH)<sub>2</sub>D i wskaźnik TmP/GFR

Średni wzrost (poprawa) stężenia fosforanów w 24. tyg. względem wartości początkowych, liczony jako średnia wartości uzyskiwanych 2 tyg. po podaniu każdej dawki leku, był wyższy w grupie BUR vs PLC (1,21 vs 0,16 mg/dl).

Wzrost wartości wskaźnika **TmP/GFR** w surowicy w 24. tyg. względem początku badania był **istotnie statystycznie wyższy** w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC (LSMD=0,43 mg/dl [SE: 0,067]).

Wzrost stężenia **1,25(OH)<sub>2</sub>D** w surowicy w 22. tyg. względem danych wyjściowych również był **istotnie statystycznie wyższy** w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC (LSMD=22,7 pg/ml

[SE: 2,40]). Z kolei w przypadku 25(OH)D obserwowano niewielką zmianę stężenia w 24. tygodniu względem wartości początkowych w obydwu grupach (autorzy nie podali wartości liczbowych dla średniej zmiany LS względem wartości początkowych ani różnicy między grupami).

Szczegółowe wyniki oraz przebieg krzywych obrazujących średnie stężenia w czasie przedstawiono poniżej.

**Tabela 7.**  
**Zmiana stężenia fosforanów, 1,25(OH)<sub>2</sub>D i wartości wskaźnika TmP/GFR względem wartości początkowych w badaniu CL303**

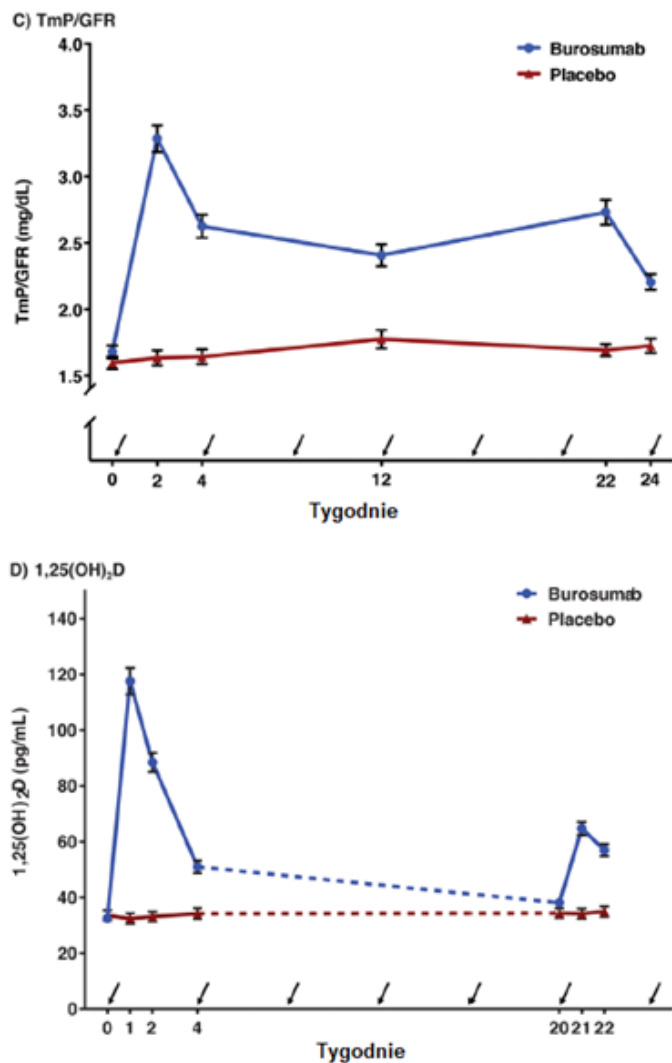
| Badanie                                                                                            | OBS     | BUR                       |    | PLC                       |    | LSMD (SE)    | IS              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|----|---------------------------|----|--------------|-----------------|
|                                                                                                    |         | LSM (SE)                  | N  | LSM (SE)                  | N  |              |                 |
| Zmiana stężenia fosforanów na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania <sup>a</sup> [mg/dl] |         |                           |    |                           |    |              |                 |
| CL303 (EMA 2020)                                                                                   | 24 tyg. | 1,21 (0,510) <sup>b</sup> | 68 | 0,16 (0,272) <sup>b</sup> | 66 | b/d          | b/d             |
| Zmiana stężenia fosforanów na podstawie wartości na koniec okresu dawkowania <sup>c</sup> [mg/dl]  |         |                           |    |                           |    |              |                 |
| CL303 (EMA 2020)                                                                                   | 24 tyg. | 0,69 (0,392)              | 68 | 0,13 (0,265)              | 66 | b/d          | b/d             |
| Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR [mg/dl]                                                          |         |                           |    |                           |    |              |                 |
| CL303 (Insogna 2018, EMA 2020)                                                                     | 24 tyg. | 0,56 (0,110)              | 68 | 0,13 (0,090)              | 66 | 0,43 (0,067) | TAK<br>p <0,001 |
| Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml]                                                    |         |                           |    |                           |    |              |                 |
| CL303 (Insogna 2018)                                                                               | 22 tyg. | 25,5 (3,52)               | 68 | 2,7 (2,82)                | 66 | 22,7 (2,40)  | TAK<br>p <0,001 |

<sup>a</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 22. tygodniu, tj. 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku. Są to punkty maksymalnego efektu burosumabu

<sup>b</sup> Średnia (SD)

<sup>c</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 24. tygodniu, tj. na koniec każdego cyklu

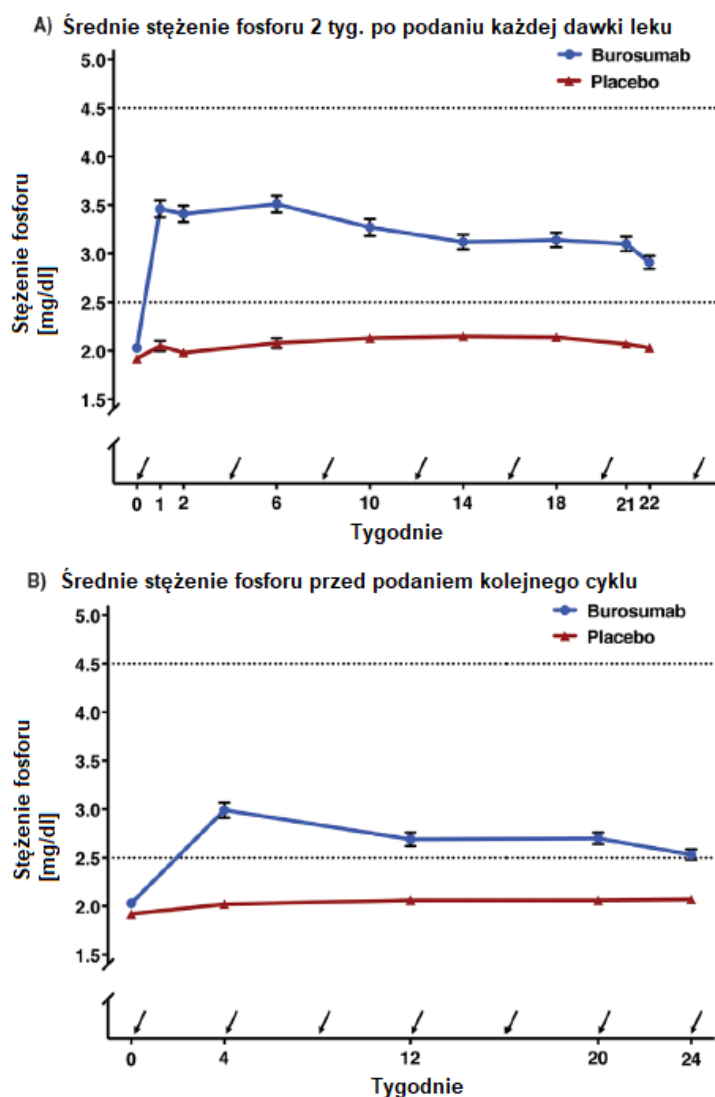
**Rysunek 3.**  
**Stężenie TmP/GFR i 1,25(OH)<sub>2</sub>D w badaniu CL303**



Dane wyrażone jako średnia (SE)

Źródło: publikacja *Insogna 2018*

**Rysunek 4**  
**Stężenie fosforanów w badaniu CL303**



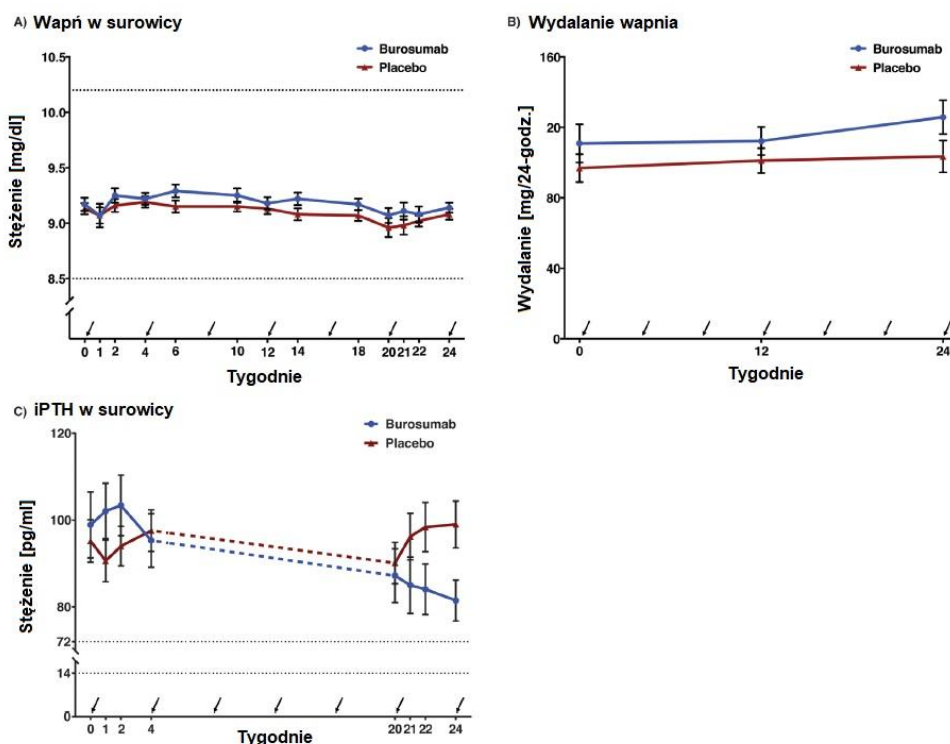
Dane wyrażone jako średnia (SE), Linia przerywana wskazuje na LLN  
Źródło: publikacja *Insogna 2018*

### 4.1.3. Stężenie wapnia, wydalanie wapnia, iPTH

W badaniu CL303 w 24. tygodniu nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych dla stężenia wapnia w surowicy, 24-godzinne wydalania wapnia oraz stężenia iPTH w surowicy.

Wartości powyższych parametrów w czasie zaprezentowano na poniższym rysunku.

## Rysunek 5. Stężenie wapnia, wydalenie wapnia, iPTH w badaniu CL303



Dane wyrażone jako średnia (SE)

Źródło: publikacja *Insogna 2018*

## 4.2. Metabolizm kości

### 4.2.1. Aktywność BALP

W 24 tyg. aktywność BALP wzrosła o 43% w porównaniu z wartością wyjściową w grupie BUR oraz o 33% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 8.**  
**Zmiana aktywności BALP względem wartości początkowych w badaniu CL303**

| Badanie<br>(publikacja)               | OBS     | BUR          |    | PLC          |    | MD<br>(SE)            | IS              |
|---------------------------------------|---------|--------------|----|--------------|----|-----------------------|-----------------|
|                                       |         | Średnia (SD) | N  | Średnia (SD) | N  |                       |                 |
| Procentowa zmiana aktywności BALP [%] |         |              |    |              |    |                       |                 |
| CL303<br>(Insogna 2018,<br>EMA 2020)  | 24 tyg. | 43% (b/d)    | 68 | 33% (b/d)    | 68 | 10 (b/d) <sup>a</sup> | NIE<br>p=0,4574 |

<sup>a</sup> 4,4 (2,48) µg/l

### 4.2.2. Stężenie markerów tworzenia i resorpcji kości

Biomarkery kostne w surowicy odzwierciedlają tempo przebudowy kości. W przypadku osteomalacji, która jest cechą charakterystyczną XLH, kość niedostatecznie zmineralizowana uniemożliwia przyczepianie się osteoklastów do powierzchni kości w celu zainicjowania procesu przebudowy kości. Dlatego chorzy z XLH mają niski wskaźnik przebudowy kości, co pogarsza jakość kości, prowadząc do pseudozłamań i opóźnionego gojenia złamań [EMA 2020]. Markery tworzenia (P1NP) i resorpcji (CTx) kości mogą odzwierciedlać poprawę osteomalacji u dorosłych chorych z XLH.

W grupie PLC obserwowano niewielką zmianę w zakresie markerów tworzenia (P1NP) i resorpcji (CTx) kości. Różnica między grupami dla zmiany P1NP i CTx była **istotna statystycznie na korzyść burosumabu** i wyniosła odpowiednio  $LSMD_{P1NP}=62$  ng/ml oraz  $LSMD_{CTx}=190$  pg/ml.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej

**Tabela 9.**  
Zmiana stężenia P1NP i CTx względem wartości początkowych w badaniu CL303

| Badanie<br>(publikacja)              | OBS     | BUR          |    | PLC         |    | LSMD<br>(SE) | IS              |
|--------------------------------------|---------|--------------|----|-------------|----|--------------|-----------------|
|                                      |         | LSM (SE)     | N  | LSM (SE)    | N  |              |                 |
| Zmiana stężenia P1NP [ng/ml]         |         |              |    |             |    |              |                 |
| CL303<br>(Insogna 2018,<br>EMA 2020) | 24 tyg. | 60,93 (b/d)  | 66 | -1,00 (b/d) | 65 | 62 (7,5)     | TAK<br>p <0,001 |
| Zmiana stężenia CTx [pg/ml]          |         |              |    |             |    |              |                 |
| CL303<br>(Insogna 2018,<br>EMA 2020) | 24 tyg. | 207,58 (b/d) | 66 | 17,33 (b/d) | 65 | 190 (41,2)   | TAK<br>p <0,001 |

### 4.3. Wynik testu 6MWT

Test wysiłkowy prowadzono u wszystkich chorych na początku badania oraz w tygodniach 12., 24., 36. i 48. W 24. tyg. nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do zmiany pokonywanego dystansu wg 6MWT względem wartości początkowych.

Wnioskodawca przedłożył w ramach późniejszej analizy opublikowanej w dokumencie *EMA 2020* ocenę dystansu wg 6MWT uzupełnioną o dodatkowe lub skorygowane dane po śródkresowej blokadzie bazy danych dla analizy pierwotnej. Zgodnie z tą analizą w grupie BUR wystąpił wzrost dystansu wg 6MWT, w grupie PLC redukcja, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (LSMD 19,8 (SE: 7,67)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 10.**

**Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości początkowych w badaniu CL303**

| Badanie<br>(publikacja)          | OBS     | BUR         |     | PLC         |     | LSMD<br>(SE) | IS              |
|----------------------------------|---------|-------------|-----|-------------|-----|--------------|-----------------|
|                                  |         | LSM (SE)    | N   | LSM (SE)    | N   |              |                 |
| Zmiana wyniku testu 6MWT [m]     |         |             |     |             |     |              |                 |
| CL303<br>(Insogna 2018)          | 24 tyg. | 5,92 (b/d)  | 65  | -5,71 (b/d) | 64  | 11,63 (b/d)  | NIE<br>p=0,267  |
| CL303<br>(EMA 2020) <sup>a</sup> |         | 14,8 (7,67) | b/d | -5,0 (7,54) | b/d | 19,8 (7,67)  | TAK<br>p=0,0108 |

<sup>a</sup> Oszacowania oparte na modelu dotyczące 6MWT zostały ponownie przeanalizowane, ponieważ uzyskano dodatkowe lub skorygowane dane po śródkresowej blokadzie bazy danych dla analizy pierwotnej. Wyniki te umieszczono w dokumencie *EMA 2020*.

## 4.4. Gojenie złamań

### 4.4.1. Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania

Na początku badania CL303 prowadzono ocenę kości w celu identyfikacji złamań i pseudozłamań związanych z osteomalacją. U 52% chorych na początku badania występowały aktywne złamania (12%, 16/134) lub aktywne pseudozłamania (47%, 63/134).

W 24. tygodniu wyższy odsetek aktywnych złamań występujących na początku badania został całkowicie wyleczony w czasie stosowania BUR w porównaniu z PLC (43,1% vs 7,7%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 11.**
**Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w badaniu CL303**

| Badanie (publikacja)                                                                   | OBS     | BUR       |                | PLC     |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|----------------|---------|----------------|
|                                                                                        |         | n (%)     | N <sup>a</sup> | n (%)   | N <sup>a</sup> |
| Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania |         |           |                |         |                |
| CL303 (Insogna 2018)                                                                   | 24 tyg. | 28 (43,1) | 65             | 7 (7,7) | 91             |

<sup>a</sup> całkowita liczba złamań w grupie

Na początku badania średnia (SD) całkowita wielkość entezopatii kości piętowej (suma dla górnej i dolnej ostrogi kości piętowej) wynosiła 5,64 (3,12) cm w grupie otrzymującej burosumab i 5,54 (3,1) cm w grupie placebo. W tygodniu 24. średnia (SD) całkowita wielkość entezopatii kości piętowej wynosiła 5,90 (3,56) cm w grupie badanej i 4,07 (2,38) cm w grupie kontrolnej.

#### 4.4.2. Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania

Szanse na pełne wyleczenie złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w 24. tyg. były 16,8-krotnie większe w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC. Wynik ten określono jako **istotny statystycznie**.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 12.**
**Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w badaniu CL303**

| Badanie<br>(publikacja)     | OBS     | BUR            |    | PLC            |    | OR<br>(95% CI) | IS              |
|-----------------------------|---------|----------------|----|----------------|----|----------------|-----------------|
|                             |         | p <sup>a</sup> | N* | p <sup>a</sup> | N* |                |                 |
| Całkowite wyleczenie złamań |         |                |    |                |    |                |                 |
| CL303<br>(Insogna 2018)     | 24 tyg. | 0,458          | 32 | 0,048          | 38 | 16,76 (b/d)    | TAK<br>p <0,001 |

<sup>\*</sup>liczba chorych z aktywnym złamaniem/ pseudozłamaniem(niami) na początku badania

<sup>a</sup> Podczas analizy radiogramów stwierdzono, że co najmniej 1 z 2 oceniających radiogramy, nie zastosował odpowiedniego radiogramu jako porównawczego w celu określenia czy nastąpiło wyleczenie złamania. W związku z tym wykonano analizę *ad hoc*, na podstawie której oszacowano parametr OR oraz prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia złamań za pomocą liniowego modelu mieszanego proporcjonalnych szans [EMA 2020]

## 4.5. Wyniki kwestionariusza WOMAC i BPI-SF

Do testowania istotności statystycznej kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zastosowano procedurę Hochberga, dla której w zależności od punktu końcowego ustalono różne poziomy istotności statystycznej ( $\alpha$ ). Poziomy istotności statystycznej wyniosły odpowiednio dla zmiany wyniku wg BPI  $\alpha=0,05$ , dla zmiany wyniku w podskali funkcjonowania fizycznego wg WOMAC  $\alpha=0,025$  oraz dla zmiany wyniku w podskali oceniającej sztywność wg WOMAC  $\alpha=0,0167$ .

W czasie 24 tygodni leczenia BUR odnotowano poprawę względem wartości początkowych dla wyniku najgorszego bólu wg BPI-SF, funkcji fizycznych wg WOMAC oraz sztywności wg WOMAC, które stanowiły **drugorzędowe kluczowe** punkty końcowe.

W grupie BUR odnotowano **istotną statystycznie** redukcję (poprawę) względem wartości początkowych dla wyniku **w domenie oceniającej sztywność** wg WOMAC w porównaniu z PLC (LSMD=-8,1 [SE: 3,24]).

Różnica między grupami dla oceny funkcji fizycznych wg WOMAC wyniosła LSMD=-4,9 (SE: 2,48;  $p=0,048$ ), a dla oceny najgorszego bólu wg WOMAC LSMD=-0,5 (SE: 0,28;  $p=0,092$ ), co świadczy o wyższej poprawie w grupie BUR. Różnice między grupami określono jako nieistotne statystycznie przy ustalonym poziomie  $\alpha$  dla testowania wg procedury Hochberga.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 13.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF i WOMAC względem wartości początkowych w badaniu CL303**

| Badanie                                                                  | OBS     | BUR              |    | PLC                          |    | LSMD (SE)    | p-nominalne | IS wg procedury Hochberga <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|------------------|----|------------------------------|----|--------------|-------------|----------------------------------------|
|                                                                          |         | LSM (SE)         | N  | LSM (SE)                     | N  |              |             |                                        |
| Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF – ocena najgorszego bólu            |         |                  |    |                              |    |              |             |                                        |
| CL303<br>(Insogna 2018, EMA 2020)                                        | 24 tyg. | -0,79<br>(0,211) | 67 | -0,32<br>(0,222)             | 65 | -0,46 (0,28) | 0,092       | NIE<br>p=0,0919*                       |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – podskala funkcjonowania fizycznego |         |                  |    |                              |    |              |             |                                        |
| CL303<br>(Insogna 2018, EMA 2020)                                        | 24 tyg. | -3,11<br>(2,553) | 66 | 1,79<br>(2,722)              | 65 | -4,90 (2,48) | 0,048       | NIE<br>p=0,0478*                       |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – podskala oceniająca sztywność      |         |                  |    |                              |    |              |             |                                        |
| CL303<br>(Insogna 2018, EMA 2020)                                        | 24 tyg. | -7,87<br>(3,034) | 67 | 0,25 <sup>b</sup><br>(3,139) | 65 | -8,1 (3,24)  | 0,012       | TAK<br>p=0,0122*                       |

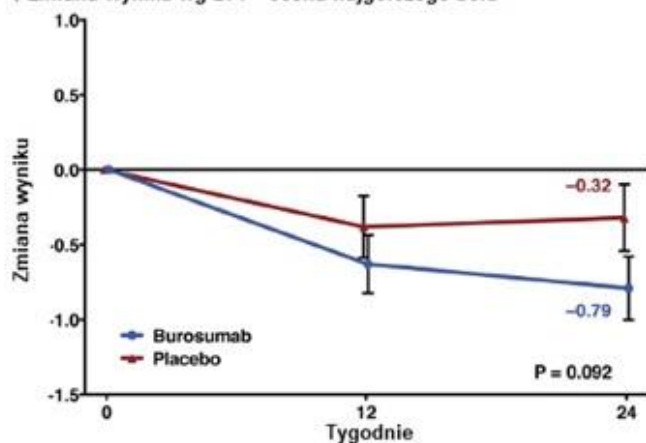
<sup>a</sup> Do testowania istotności statystycznej zastosowano procedurę Hochberga, dla której w zależności od punktu końcowego ustalono różne poziomy istotności statystycznej. Dla zmiany wyniku wg BPI testowanej wg procedury Hochberga  $\alpha=0,05$ , dla zmiany wyniku w podskali funkcjonowania fizycznego wg WOMAC  $\alpha=0,025$  oraz dla zmiany wyniku w podskali oceniającej sztywność wg WOMAC  $\alpha=0,0167$

<sup>b</sup> w publikacji *EMA 2020* (str. 65) przedstawiono wartość 0,46. Nieznana jest przyczyna rozbieżności. Zmiana ujemna (redukcja) wyniku wg BPI i WOMAC świadczy o poprawie MCID wynoszą odpowiednio dla: BPI – ocena najgorszego bólu: 1,72; WOMAC – funkcjonowanie fizyczne: 8,0; WOMAC – ocena sztywności: 10,0.

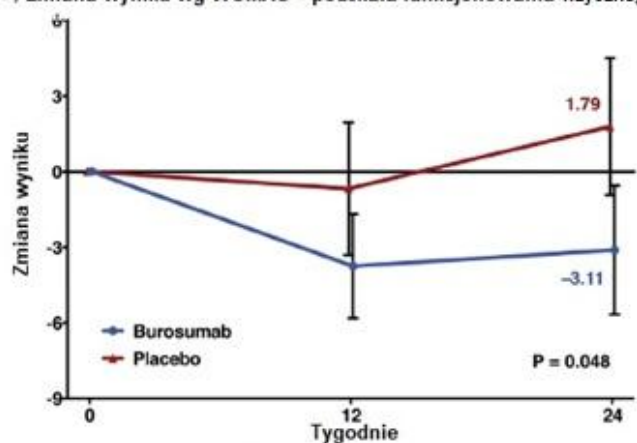
\*p na podstawie *ChPL Crysvita*®

**Rysunek 6.**  
**Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF i WOMAC względem wartości początkowych w badaniu CL303**

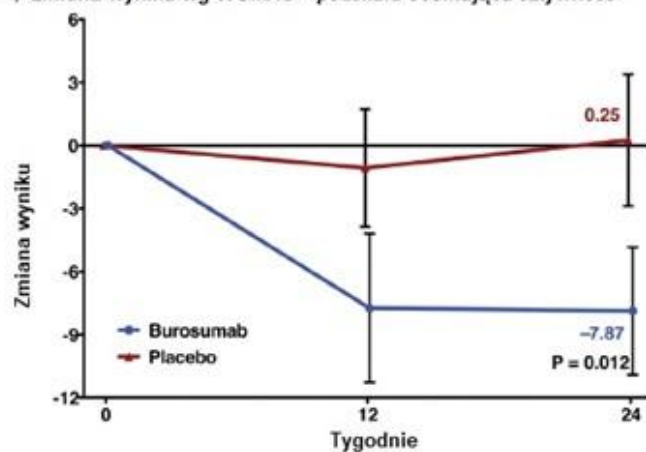
A) Zmiana wyniku wg BPI – ocena najgorszego bólu



B) Zmiana wyniku wg WOMAC – podskala funkcjonowania fizycznego



C) Zmiana wyniku wg WOMAC – podskala oceniająca sztywność



Dane wyrażone jako LSM (SE)  
Źródło: publikacja *Insogna 2018*

## 5. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w przedłużeniu badania randomizowanego

W badaniu CL303 w 24 tyg. następował okres leczenia metodą otwartej próby, w której chorzy z grupy PLC rozpoczęli leczenie BUR (grupa PLC → BUR) a chorzy z grupy BUR kontynuowali leczenie BUR (grupa BUR → BUR). Zgodnie z zasadami ekstrakcji w niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki wyłącznie dla chorych stosujących BUR przez cały okres badania tj. grupy BUR → BUR.

Ocenę skuteczność przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- wynik testu 6MWT;
- gojenie złamań;
- wyniki zgłaszane przez chorych: ocena bólu, funkcjonowania, sztywności i zmęczenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 5.1. Homeostaza fosforanów

#### 5.1.1. Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN

U chorych, którzy otrzymywali BUR przez cały okres badania (grupa BUR → BUR), średnie stężenie fosforanów w surowicy wzrosło do wartości >LLN w 1. tygodniu i utrzymywało się na tym poziomie lub powyżej tej wartości aż do 48. tygodnia. Między 24. i 48. tygodniem średnie stężenie fosforanów >LLN odnotowano u 83,8% chorych. **Powyższe wyniki wskazują na trwały efekt działania BUR związany z przywracaniem homeostazy fosforanów.**

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 14.**
**Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN mierzonego w połowie okresów dawkowania w tyg. 24-48 w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie (publikacja)                                     | OBS        | BUR → BUR |    |
|----------------------------------------------------------|------------|-----------|----|
|                                                          |            | n (%)*    | N  |
| Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy > LLN |            |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                     | 24-48 tyg. | 57 (83,8) | 68 |

<sup>\*</sup> n obliczone samodzielnie

### 5.1.2. Stężenie fosforanów, 1,25(OH)<sub>2</sub>D i wskaźnik TmP/GFR

W grupie BUR → BUR średnia zmiana stężenia fosforanów w 46. tyg. względem wartości początkowych, liczona jako średnia wartości uzyskiwanych 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku, wyniosła 0,9 mg/dl (95% CI: 0,7; 1,0). Z kolei średnia zmiana stężenia fosforanów w 48. tyg. względem wartości początkowych, liczona jako średnia wartości uzyskiwanych na koniec każdego cyklu, wyniosła 0,4 mg/dl (95% CI: 0,2; 0,5).

W związku ze wzrostem stężenia fosforanów w badaniu CL303 obserwowano również wzrost wartości wskaźnika TmP/GFR [LSM=0,5 mg/dl (95%CI: 0,3; 0,7)] oraz wzrost średniego stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D [LSM=7,1 pg/ml (95% CI: 1,5; 12,8)] w 48. tygodniu względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

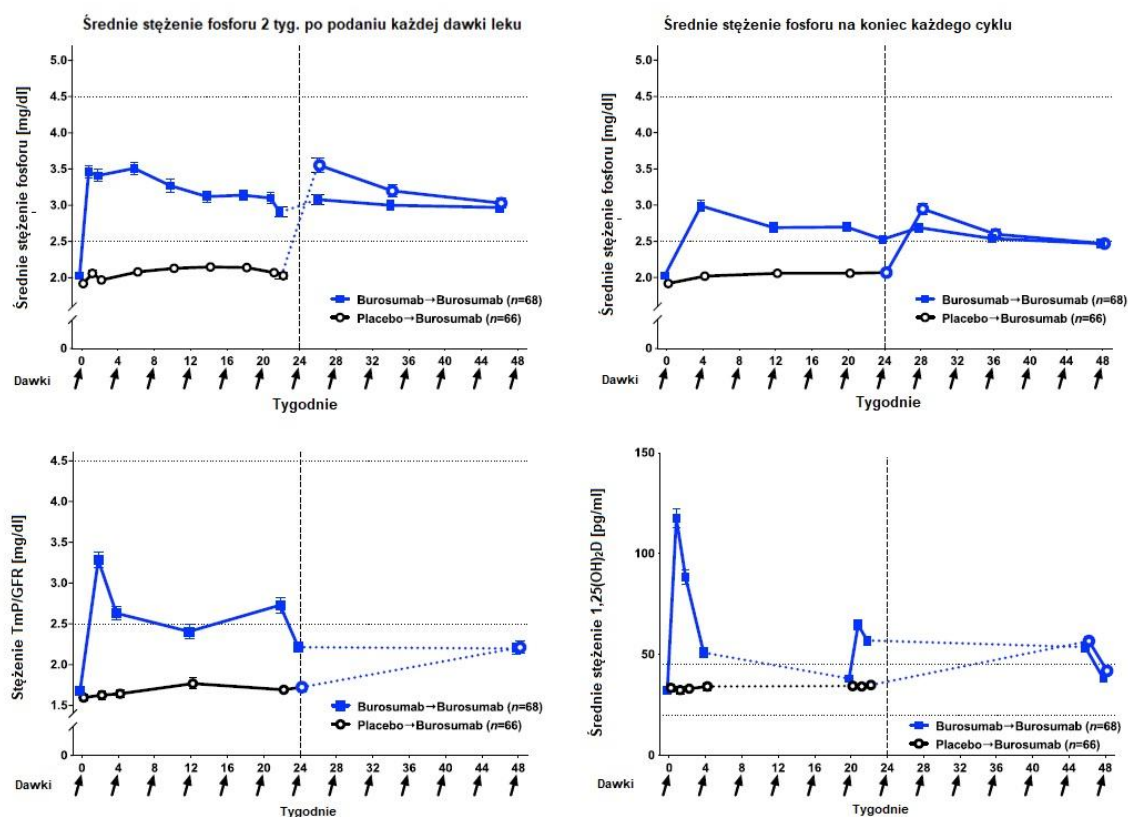
**Tabela 15.**
**Zmiana stężenia fosforanów, wartości wskaźnika TmP/GFR i stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D względem wartości początkowych w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie (publikacja)                                                                               | OBS     | BUR → BUR                   |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|----|
|                                                                                                    |         | LSM (95% CI)                | N  |
| Zmiana stężenia fosforanów na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania <sup>a</sup> [mg/dl] |         |                             |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                                               | 46 tyg. | 0,9 (0,7; 1,0) <sup>a</sup> | 68 |
| Zmiana stężenia fosforanów na podstawie wartości na koniec okresu dawkowania <sup>b</sup> [mg/dl]  |         |                             |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                                               | 48 tyg. | 0,4 (0,2; 0,5) <sup>b</sup> | 68 |
| Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR [mg/dl]                                                          |         |                             |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                                               | 48 tyg. | 0,5 (0,3; 0,7)              | 68 |
| Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml]                                                    |         |                             |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                                               | 48 tyg. | 7,1 (1,5; 12,8)             | 68 |

<sup>a</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 46. tyg. tj. 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku. Są to punkty maksymalnego efektu burosumabu.

<sup>b</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 48. tyg. tj. na koniec każdego cyklu

**Rysunek 7.**  
**Stężenie fosforanów, TmP/GFR i 1,25(OH)<sub>2</sub>D w przedłużeniu badania CL303**



Dane wyrażone jako średnia (SE)

Źródło: publikacja Portale 2019

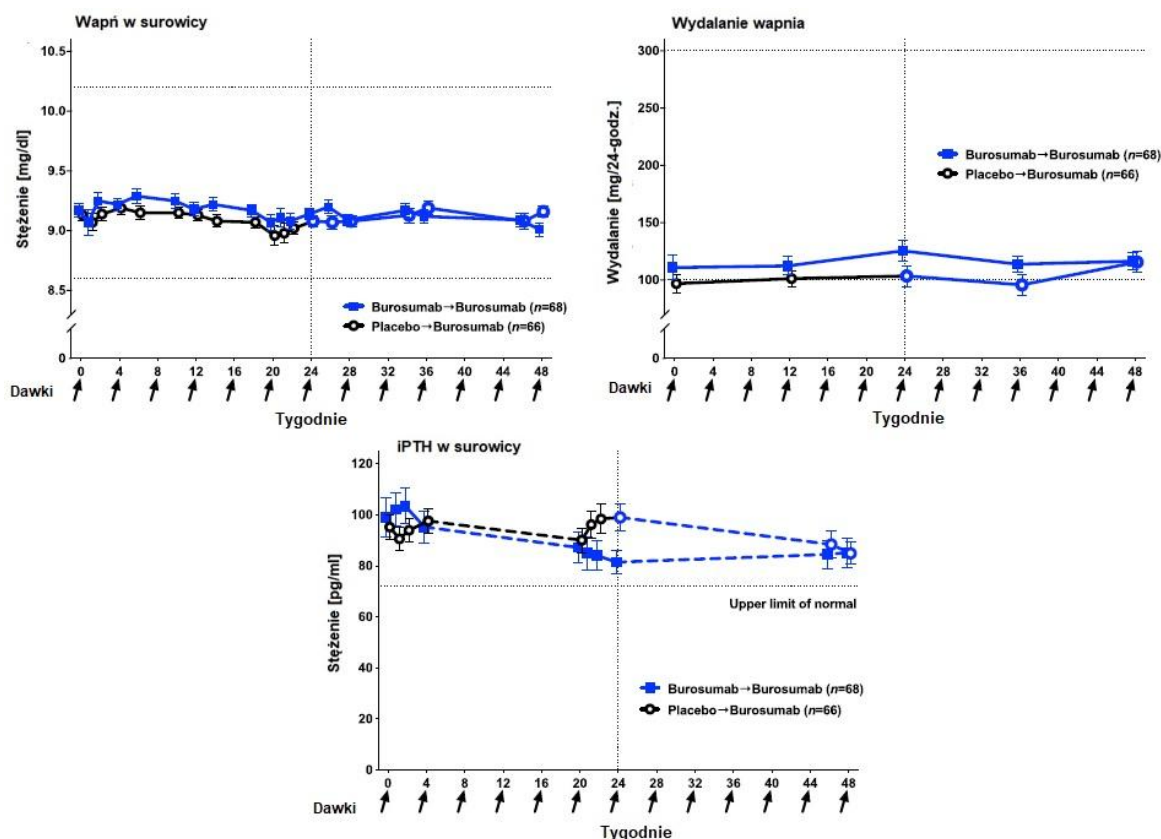
### 5.1.3. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH

Średnie stężenie wapnia w surowicy, iPTH w osoczu oraz wydalanie wapnia z moczem nie wzrastało wraz z podawaniem burosumabu.

Wartości powyższych parametrów w czasie zaprezentowano na poniższym rysunku.

## Rysunek 8.

### Stężenie wapnia, wydalanie wapnia, iPTH na podstawie badania CL303



Źródło: Portale 2019

Dane wyrażone jako średnia (SE)

## 5.2. Metabolizm kości

### 5.2.1. Aktywność BALP

W badaniu obserwowano wzrost (poprawę) aktywności BALP w 48. tyg. względem wartości początkowych, a LSM wynosiła 1,2 µg/l (95% CI: -2,3; 4,8).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 16.

Zmiana stężenia BALP względem wartości początkowych w przedłużeniu badania CL303

| Badanie (publikacja)        | OBS     | BUR → BUR       |    |
|-----------------------------|---------|-----------------|----|
|                             |         | LSM (95% CI)    | N  |
| Zmiana stężenia BALP [µg/l] |         |                 |    |
| CL303 (Portale 2019)        | 48 tyg. | 1,2 (-2,3; 4,8) | 68 |

### 5.2.2. Zmiana stężenia markerów tworzenia i resorpcji kości

W grupie BUR → BUR obserwowano wzrost średniego stężenia markerów tworzenia (P1NP) i resorpcji (CTx) kości, który wniósł odpowiednio  $LSM_{P1NP}=35,7$  ng/ml (95% CI: 17,5; 53,9) oraz  $LSM_{CTx}=127,1$  pg/ml (95% CI: 36,7; 217,5). **Powyższe wyniki świadczą o poprawie mineralizacji i przebudowy kości u chorych stosujących BUR.**

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej

**Tabela 17.**

**Zmiana stężenia P1NP i CTx w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie (publikacja)         | OBS     | BUR→ BUR            |    |
|------------------------------|---------|---------------------|----|
|                              |         | LSM (95% CI)        | N  |
| Zmiana stężenia P1NP [ng/ml] |         |                     |    |
| CL303 (Portale 2019)         | 48 tyg. | 35,7 (17,5; 53,9)   | 68 |
| Zmiana stężenia CTx [pg/ml]  |         |                     |    |
| CL303 (Portale 2019)         | 48 tyg. | 127,1 (36,7; 217,5) | 68 |

### 5.3. Wynik testu 6MWT

W 72. tyg. odnotowano istotny statystycznie wzrost pokonywanego dystansu względem wartości początkowych. Wzrost pokonywanego dystansu wyniósł ok. 20 m, z kolei wzrost dystansu wyrażony jako procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji zdrowej wyniósł ok. 3%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 18.**

**Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości początkowych w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie<br>(publikacja)                                                            | OBS     | BUR → BUR    |    | IS             |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------|----|----------------|
|                                                                                    |         | LSM (SE)     | N  |                |
| Zmiana wyniku testu 6MWT [m]                                                       |         |              |    |                |
| CL303<br>(Briot 2021)                                                              | 72 tyg. | 20,51 (8,55) | 56 | TAK<br>p <0,05 |
| Procent w odniesieniu do przewidywanego dystansu dla populacji zdrowej wg 6MWT [%] |         |              |    |                |
| CL303<br>(Briot 2021)                                                              | 72 tyg. | 3,10 (1,24)  | 56 | TAK<br>p <0,05 |

## 5.4. Gojenie złamań

### 5.4.1. Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania

Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w 48. tygodniu w grupie BUR → BUR wyniosło ok. 0,73.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 19.**

**Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie (publikacja)                                   | OBS     | BUR → BUR               |
|--------------------------------------------------------|---------|-------------------------|
|                                                        |         | P <sup>a</sup> (95% CI) |
| Całkowite wyleczenie aktywnych złamań lub pseudozłamań |         |                         |
| CL303 (Portale 2019)                                   | 48 tyg. | 0,725 (0,516; 0,933)    |

<sup>a</sup> Podczas analizy radiogramów stwierdzono, że co najmniej 1 z 2 oceniających radiogramy, nie zastosował odpowiedniego radiogramu jako porównawczego w celu określenia czy nastąpiło wyleczenie złamania. W związku z tym wykonano analizę *ad hoc*, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia złamań za pomocą liniowego modelu mieszanego proporcjonalnych szans [EMA 2020]

### 5.4.2. Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania

W 48. tyg. w grupie BUR → BUR 63,1% aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania zostało całkowicie wygojonych. Odsetek całkowicie lub częściowo wyleczonych aktywnych złamań lub pseudozłamań po 48 tyg. wynosił 80,0%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 20.**

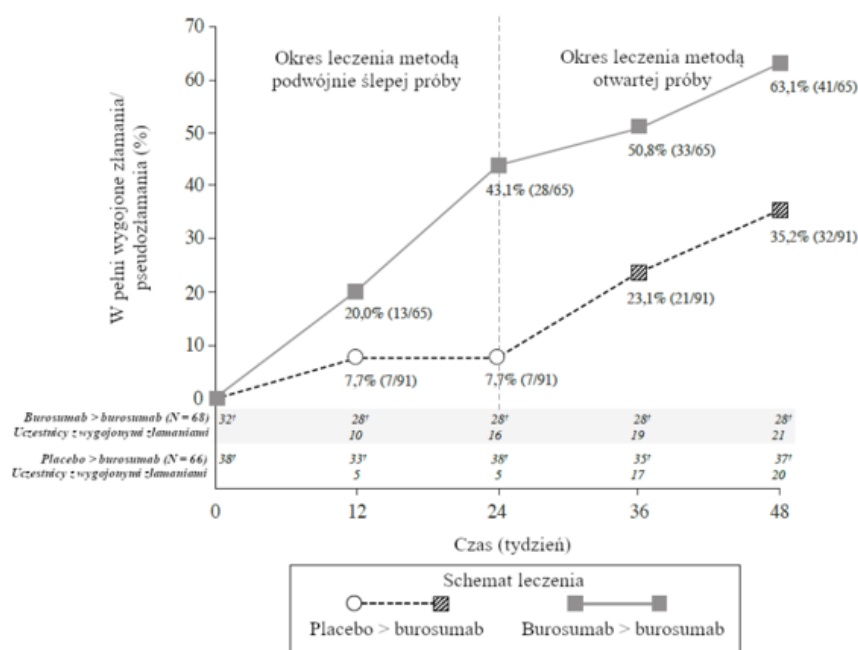
**Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie (publikacja)                                                           | OBS     | BUR → BUR |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
|                                                                                |         | %         |
| Częstość występowania całkowicie wyleczonych aktywnych złamań lub pseudozłamań |         |           |
| CL303 (Portale 2019)                                                           | 48 tyg. | 63,1      |

| Badanie (publikacja)                                                                         | OBS     | BUR → BUR |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
|                                                                                              |         | %         |
| Częstość występowania całkowicie lub częściowo wyleczonych aktywnych złamań lub pseudozłamań |         |           |
| CL303 (Portale 2019)                                                                         | 48 tyg. | 80,0      |

## Rysunek 9.

### Odsetek wygojonych aktywnych złamań i pseudozłamań w badaniu CL303



† Analizowani uczestnicy z aktywnymi złamaniami/pseudozłamaniami minus brakujące oceny.

Źródło: ChPL Crysvita®

## 5.5. Wyniki zgłaszane przez chorych

### 5.5.1. Wyniki kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI

W czasie 96 tyg. leczenia BUR stwierdzono **istotną statystycznie zmianę (poprawę) całkowitego wyniku kwestionariusza WOMAC** oraz w podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne, sztywność i ból. Co więcej, obserwowane zmiany całkowitego wyniku oraz zmiany w podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne, sztywność i ból były **istotne klinicznie**.

W czasie 96 tyg. leczenia BUR zmiana (poprawa) wyniku względem wartości początkowych kwestionariusza BPI w podskali oceniającej najgorszy ból oraz wpływ bólu na funkcjonowanie

chorego również była istotna statystycznie. Poprawa w obydwu podskalach była **istotna klinicznie**.

Ponadto istotną statystycznie poprawę osiągnięto również dla wszystkich parametrów oceniających zmęczenie wg kwestionariusza BFI (najgorsze zmęczenie, wpływ zmęczenia na funkcjonowanie, całkowite zmęczenie), przy czym klinicznie istotną poprawę raportowano tylko dla najgorszego zmęczenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 21.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC, BPI-SF i BFI względem wartości początkowych w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie                                        | OBS     | Punkt końcowy                                 | LSM (SE) <sup>b</sup> | N  | IS                          |
|------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-----------------------|----|-----------------------------|
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza WOMAC  |         |                                               |                       |    |                             |
| CL303<br>(Briot 2021)                          | 96 tyg. | Całkowity wynik                               | -10,32 (2,27)         | 59 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Funkcjonowanie fizyczne                       | -9,02 (2,27)          | 59 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Szttywność                                    | -15,32 (3,58)         | 59 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Ból                                           | -12,72 (2,74)         | 59 | TAK<br>p <0,05              |
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza BPI-SF |         |                                               |                       |    |                             |
| CL303<br>(Briot 2021)                          | 96 tyg. | Najgorszy ból (średni wynik z 8 dni)          | -1,48 (0,29)          | 59 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Najgorszy ból (najwyższy wynik z 8 dni)       | -2,87 (0,31)          | 59 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Wpływ bólu na funkcjonowanie                  | -1,43 (0,24)          | 59 | TAK<br>p <0,05              |
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza BFI    |         |                                               |                       |    |                             |
| CL303<br>(Briot 2021)                          | 96 tyg. | Najgorsze zmęczenie (średni wynik z 8 dni)    | -0,75 (0,31)          | 58 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Najgorsze zmęczenie (najwyższy wynik z 8 dni) | -2,10 (0,31)          | 58 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Wpływ zmęczenia na funkcjonowanie             | -0,82 (0,33)          | 58 | TAK<br>p <0,05              |
|                                                |         | Całkowity wynik zmęczenia                     | -0,80 (0,29)          | 58 | TAK<br>p <0,05 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> Istotną statystycznie poprawę osiągnięto dla wszystkich parametrów ocenianych w ramach zmęczenia tj. obecne zmęczenie, najgorsze zmęczenie, zwykle występujące zmęczenie.

<sup>b</sup> Zmiana ujemna (redukcja) wyniku wg BPI i WOMAC świadczy o poprawie MCID wynoszą odpowiednio dla WOMAC dla oceny:

- całkowitego wyniku: -10,0;
- funkcjonowania fizycznego: -8,0;

- sztywności: -10,0;
- bólu: -11,0.

MCID wynoszą odpowiednio dla BPI-SF dla oceny:

- najgorszego ból: -1,72;
- wpływu bólu na funkcjonowanie: -1,0.

MCID wynoszą odpowiednio dla BFI dla oceny:

- najgorszego zmęczenie: -1,5;
- wpływu zmęczenia na funkcjonowanie chorego: -1,2.
- całkowitego wyniku zmęczenie: -1,2.

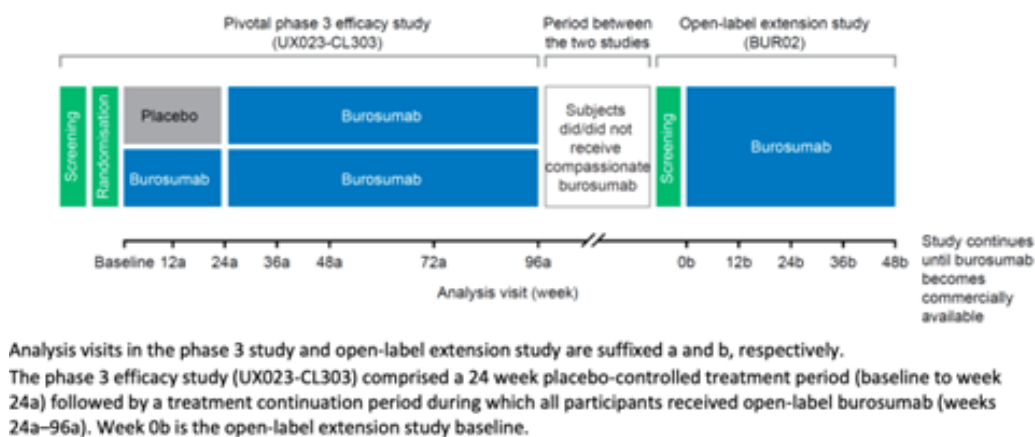
## 6. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w badaniu *BUR02*

Ocenę długoterminowej skuteczności BUR u dorosłych chorych na XLH przeprowadzono na podstawie eksperymentalnego, jednoramiennego, *BUR02* (Kamenicky 2023), stanowiącego otwarte przedłużenie badania *CL303*.

Badanie zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności kontynuacji stosowania BUR u chorych, którzy stosowali terapię BUR w ramach przedłużonego 96.-tygodniowego badania fazy III – *CL303*, a następnie kontynuowali leczenie w ramach 48.-tygodniowego otwartego badania *BUR02*.

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat badania fazy 3: *CL303* oraz jego otwartego przedłużenie: *BUR02*.

**Rysunek 10.**  
**Schemat badania *CL303* oraz jego otartego przedłużenia *BUR02***



Źródło: badanie *BUR02* (Kamenicky 2023)

Pomiędzy badaniem *CL303*, a jego otwartym przedłużeniem (badanie *BUR02*) 23 chorych otrzymało co najmniej jedną dawkę BUR<sup>12</sup> w ramach *Programu rozszerzonego dostępu* (ang. *compassionate burosumab treatment*), natomiast 7 chorych nie otrzymywało żadnego

<sup>12</sup> spośród nich 8 chorych otrzymywało BUR nieprzerwanie przez 6-16 miesięcy, a 8 chorych opuściło tylko jedną dawkę w czasie 6-7 miesięcy leczenia

leczenia skojarzonego BUR między badaniami (pozostawali oni bez leczenia przez 8-15 miesięcy).

W związku z powyższym, w głównej części analizy przedstawiono wyniki dla wszystkich chorych włączonych do badania *BUR02*. W Załączniku 20.2 przedstawiono różnice w wartościach wyjściowych i wartościach końcowych w badaniu *BUR02* w podziale na grupy chorych stosujących oraz niestosujących BUR w przerwie między badaniami *CL303* i *BUR02*.

Wykresy przedstawione w analizie odnoszą się do badania *CL303* oraz *BUR02*, jednak w ramach niniejszego rozdziału w tabelach przedstawiono dane tylko dla części odnoszącej się do badania *BUR02*.

Wyniki badania *BUR02* wskazują, że poprawa stężenia fosforanów w surowicy >LLN, obserwowana w badaniu *CL0303* do 96. tygodnia, **utrzymywała się przy długotrwałym leczeniu BUR przez kolejne 48 tygodni** w otwartym przedłużeniu badania. Jest to zgodne z mechanizmem działania BUR polegającym na poprawie wchłaniania i resorpcji kanalikowej fosforanów, co wykazano poprzez poprawę wskaźnika TmP/GFR. Ponadto przy długotrwałym stosowaniu BUR zaobserwowano utrzymanie się stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy.

Wyniki w podgrupach sugerują, że przerwy w stosowaniu BUR prowadzą do utraty osiągniętej poprawy wyników. Jednak po wznowieniu leczenia BUR wyniki wracają do wcześniejszych poziomów. W związku z powyższym, ciągłe, nieprzerwane stosowanie BUR wydaje się umożliwiać utrzymanie klinicznych i biologicznych korzyści z leczenia.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

## 6.1. Homeostaza fosforanów

### 6.1.1. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy

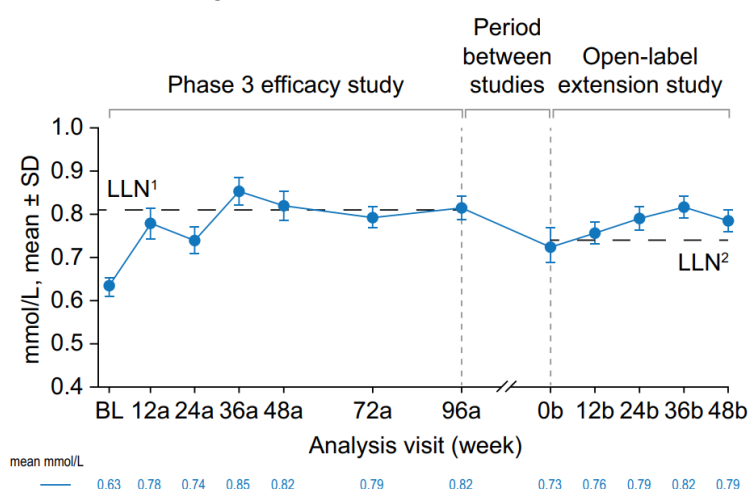
W otwartym przedłużeniu odnotowano utrzymanie poprawy stężenia fosforanów w surowicy powyżej dolnej granicy normy, wynoszącej 0,74 mmol/l aż do 48. tygodnia badania *BUR02*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 22.**  
**Stężenia fosforanów w surowicy w badaniu BUR02**

| Badanie (publikacja)                    | OBS       | BUR → BUR                                                   |    |                                                           |    |
|-----------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------|----|
|                                         |           | Wartość początkowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 0b.) |    | Wartość końcowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 48b.) |    |
|                                         |           | Średnia (SD)                                                | N  | Średnia (SD)                                              | N  |
| Stężenie fosforanów w surowicy [mmol/l] |           |                                                             |    |                                                           |    |
| <i>BUR02 (Kamenicky 2023)</i>           | 48b. tyg. | 0,73 (b/d)                                                  | 31 | 0,79 (b/d)                                                | 24 |

**Rysunek 11.**  
**Stężenie fosforanów w surowicy w badaniach CL303 oraz BUR02**



Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

### 6.1.2. Wskaźnik TmP/GFR

W badaniu BUR02 zaobserwowano poprawę wartości wskaźnika TmP/ GFR względem wartości początkowej z badania CL303, jednak w żadnym z punktów okresu obserwacji nie odnotowano wyniku wskaźnika TmP/ GFR >LLN, wynoszącej od 0,80 do 1,00 mmol/l.

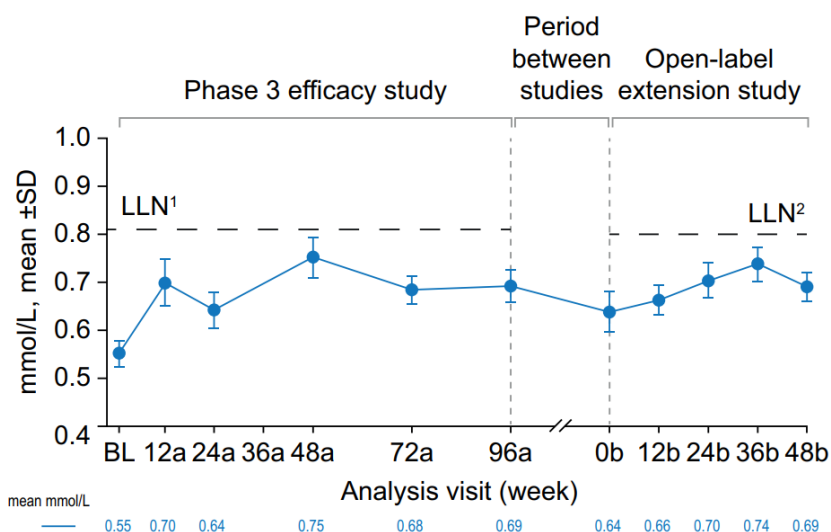
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 23.**  
**Wartość wskaźnika TmP/GFR w badaniu BUR02**

| Badanie (publikacja)               | OBS       | BUR → BUR                                                   |    |                                                           |    |
|------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------|----|
|                                    |           | Wartość początkowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 0b.) |    | Wartość końcowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 48b.) |    |
|                                    |           | Średnia (SD)                                                | N  | Średnia (SD)                                              | N  |
| Wartość wskaźnika TmP/GFR [mmol/l] |           |                                                             |    |                                                           |    |
| <i>BUR02 (Kamenicky 2023)</i>      | 48b. tyg. | 0,64 (b/d)                                                  | 31 | 0,69 (b/d)                                                | 23 |

**Rysunek 12.**

**Średnia wartość wskaźnika TmP/GFR w czasie badania CL303 oraz BUR02**



Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

### 6.1.3. Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy

Odnotowano zwiększenie stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w czasie otwartego przedłużenia badania CL303, a wartości w całym okresie obserwacji utrzymywały się >LLN, wynoszącej 48 pmol/l.

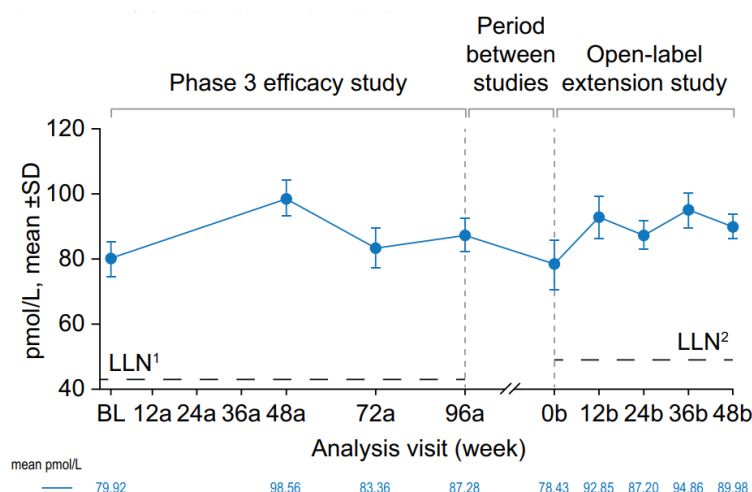
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 24.**

**Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w badaniu BUR02**

| Badanie (publikacja)                      | OBS       | BUR → BUR                                                  |    |                                                          |    |
|-------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------|----|
|                                           |           | Wartość początkowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 0b) |    | Wartość końcowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 48b) |    |
|                                           |           | Średnia (SD)                                               | N  | Średnia (SD)                                             | N  |
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pmol/l] |           |                                                            |    |                                                          |    |
| <i>BUR02 (Kamenicky 2023)</i>             | 48b. tyg. | 78,43 (b/d)                                                | 31 | 89,98 (b/d)                                              | 24 |

**Rysunek 13.**  
**Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w badaniach CL303 oraz BUR02**



Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

## 6.2. Wyniki testu 6MWT

Średni dystans 6MWT wzrósł z 360 metrów na początku badania CL303 do 443 metrów w 48. tygodniu w badaniu BUR02. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej była **istotna statystycznie** przez cały okres badania BUR02.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

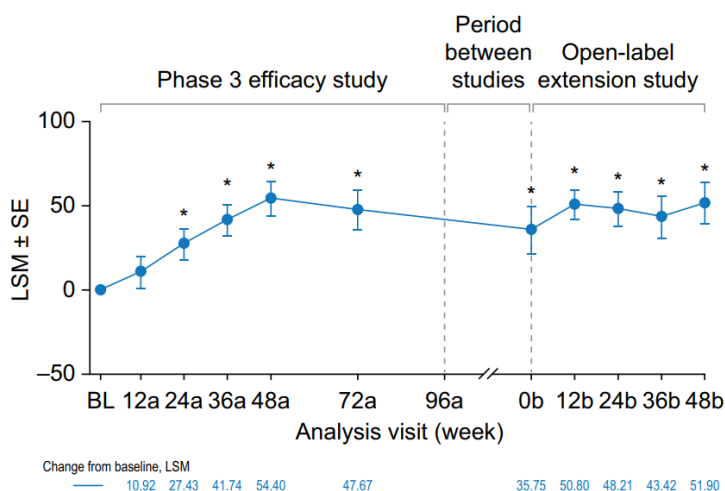
**Tabela 25.**  
**Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości początkowej w badaniu BUR02**

| Badanie                          | OBS       | BUR → BUR                                                  |    |                                                           |    |      |
|----------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------|----|------|
|                                  |           | Wartość początkowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 0b) |    | Wartość końcowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 48b.) |    | IS   |
|                                  |           | LSM (SE)                                                   | N  | LSM (SE)                                                  | N  |      |
| Zmiana wyniku testu 6MWT [metry] |           |                                                            |    |                                                           |    |      |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023) | 48b. tyg. | 35,75 (b/d)                                                | 31 | 51,90 (b/d)                                               | 16 | TAK* |

\*p<0,05 dla zmiany LSM w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL303

#### Rysunek 14.

Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości wyjściowej w badaniach CL303 oraz BUR02



\* $p < 0,05$  dla zmiany LSM w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL303 (uogólniona analiza równania estymacyjnego z powtarzanymi pomiarami)

Sześciu (19%) chorych korzystało z urządzenia wspomagającego podczas 6MWT na początku badania CL303, liczba ta spadła do trzech (10%) chorych w tygodniu 72a. i jednego chorego od tygodnia 12b

Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

### 6.3. Wyniki zgłaszane przez chorych

#### 6.3.1. Wyniki kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI

W badaniu BUR02 odnotowano trwałą poprawę wyników zgłaszanych przez chorych, związaną ze stosowaniem burosumabu. We wszystkich domenach kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF oraz BFI zaobserwowano utrzymanie istotnej statystycznie zmiany wyniku w czasie całego okresu obserwacji w badaniu BUR02 względem wartości wyjściowych z badania CL303.

W wyniku WOMAC w domenie dotyczącej funkcjonowania fizycznego zaobserwowano **klinicznie istotną poprawę** w stosunku do wartości wyjściowej przez cały okres badania BUR02 (spadek o  $\geq 10$  punktów). W domenie sztywności kwestionariusza WOMAC również **odnotowano klinicznie istotną poprawę** w stosunku do wartości wyjściowej (spadek o  $\geq 8$  punktów) do 48. tygodnia.

**Klinicznie istotną poprawę** wyniku w stosunku do wartości wyjściowej (spadek o  $\geq 1,00$  punktu) BPI-SF w domenie wpływ bólu na funkcjonowanie zaobserwowano we wszystkich punktach czasowych badania BUR02. Natomiast **klinicznie istotną poprawę** wyniku w stosunku do wartości wyjściowej (spadek o  $\geq 1,72$  punktu) w domenach najgorszy ból (średni

wynik) oraz najgorszy ból (najwyższy wynik) odnotowano odpowiednio w 36. i 48. tygodniu oraz w 12., 36. i 48. tygodniu badania *BUR02*.

We wszystkich punktach czasowych badania *BUR02* odnotowano także poprawę wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku zmęczenia wg BFI oraz w domenach: najgorsze zmęczenie (średni wynik), najgorsze zmęczenie (najwyższy wynik) oraz wpływ zmęczenia na funkcjonowanie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresach.

**Tabela 26.**

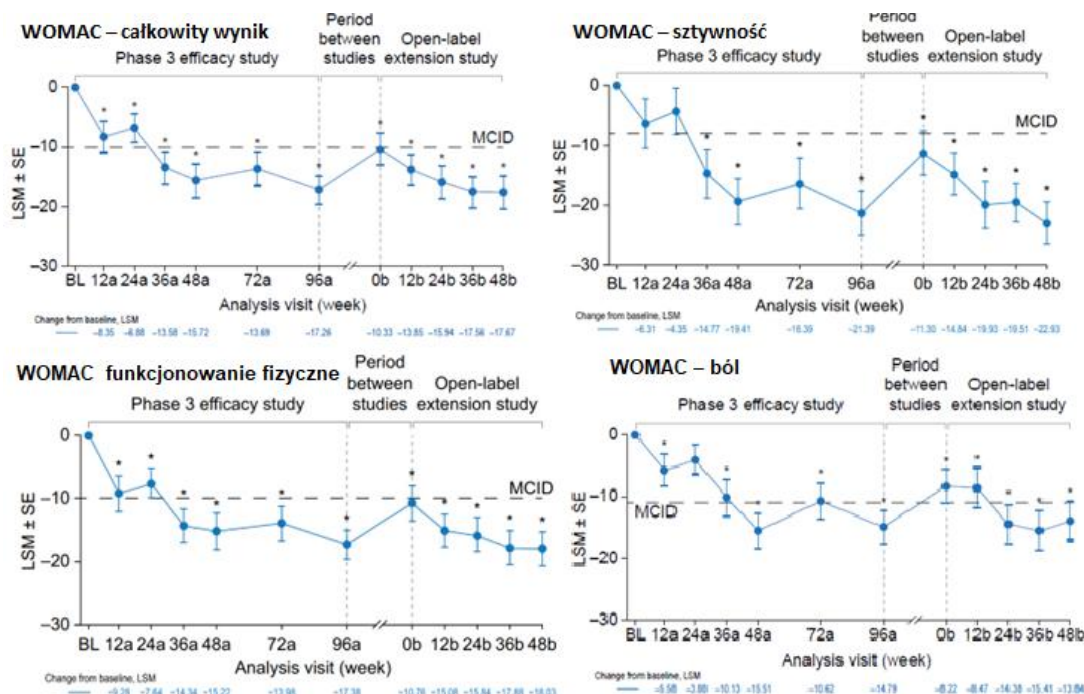
**Zmiana wyniku kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI w badaniu *BUR02* względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania *CL303***

| Badanie                                                                                                  | OBS       | Punkt końcowy                         | BUR → BUR                                                  |    |                                                          |    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------|----|-----|
|                                                                                                          |           |                                       | Wartość początkowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 0b) |    | Wartość końcowa<br>w badaniu <i>BUR02</i><br>(tydz. 48b) |    | IS* |
|                                                                                                          |           |                                       | LSM (SE)                                                   | N  | LSM (SE)                                                 | N  |     |
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza WOMAC w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>CL303</i>  |           |                                       |                                                            |    |                                                          |    |     |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023)                                                                         | 48b. tyg. | Całkowity wynik                       | -10,33 (b/d)                                               | 31 | -17,67 (b/d)                                             | 28 | TAK |
|                                                                                                          |           | Sztynność                             | -11,30 (b/d)                                               |    | -22,93 (b/d)                                             |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Funkcjonowanie fizyczne               | -10,76 (b/d)                                               |    | -18,03 (b/d)                                             |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Ból                                   | -8,22 (b/d)                                                |    | -13,84 (b/d)                                             |    | TAK |
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza BPI-SF w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>CL303</i> |           |                                       |                                                            |    |                                                          |    |     |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023)                                                                         | 48b. tyg. | Najgorszy ból (średni wynik)          | -1,27 (b/d)                                                | 31 | -1,82 (b/d)                                              | 27 | TAK |
|                                                                                                          |           | Najgorszy ból (najwyższy wynik)       | -1,48 (b/d)                                                |    | -2,33 (b/d)                                              |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Wpływ bólu na funkcjonowanie          | -1,86 (b/d)                                                |    | -2,18 (b/d)                                              |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Nasilenie bólu                        | -0,98 (b/d)                                                |    | -1,78 (b/d)                                              |    | TAK |
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza BFI w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>CL303</i>    |           |                                       |                                                            |    |                                                          |    |     |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023)                                                                         | 48b. tyg. | Nasilenie zmęczenia                   | -1,52 (b/d)                                                | 31 | -2,14 (b/d)                                              | 27 | TAK |
|                                                                                                          |           | Najgorsze zmęczenie (średni wynik)    | -1,63 (b/d)                                                |    | -2,04 (b/d)                                              |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Najgorsze zmęczenie (najwyższy wynik) | -1,53 (b/d)                                                |    | -2,18 (b/d)                                              |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Wpływ zmęczenia na funkcjonowanie     | -1,92 (b/d)                                                |    | -2,23 (b/d)                                              |    | TAK |
|                                                                                                          |           | Całkowity wynik zmęczenia             | -10,76 (b/d)                                               |    | -18,03 (b/d)                                             |    | TAK |

\*p<0,05 dla zmiany LSM w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu *CL303*

# Rysunek 15.

Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC w badaniu BUR02 względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania CL303

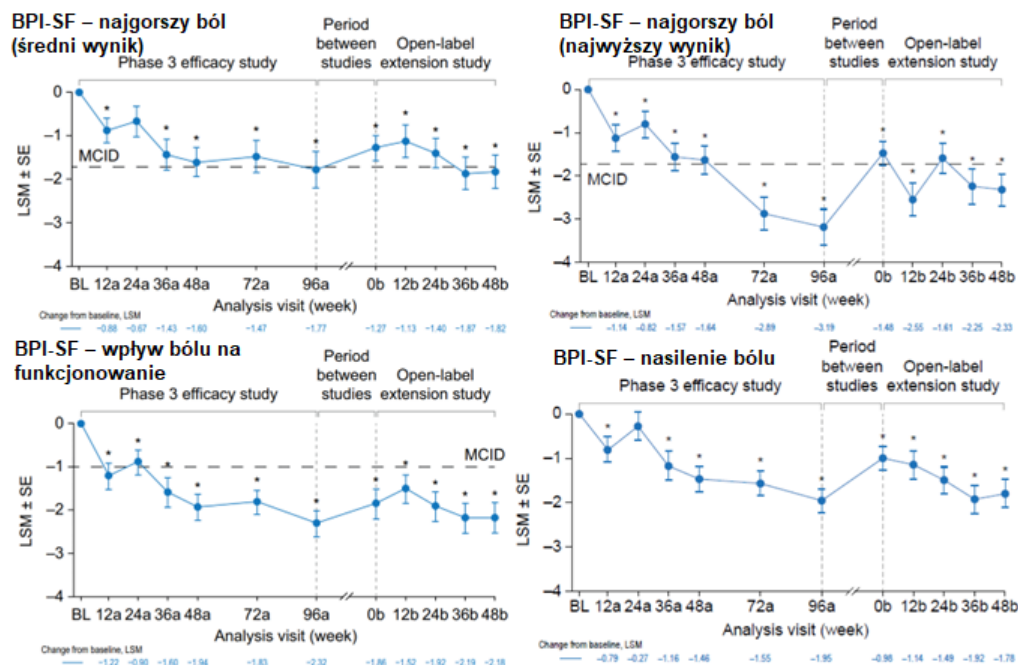


\* $p < 0,05$  dla zmiany LSM w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL303 (uogólniona analiza równania estymacyjnego z powtarzanymi pomiarami)

Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

## Rysunek 16.

Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF w badaniu *BUR02* względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania *CL303*

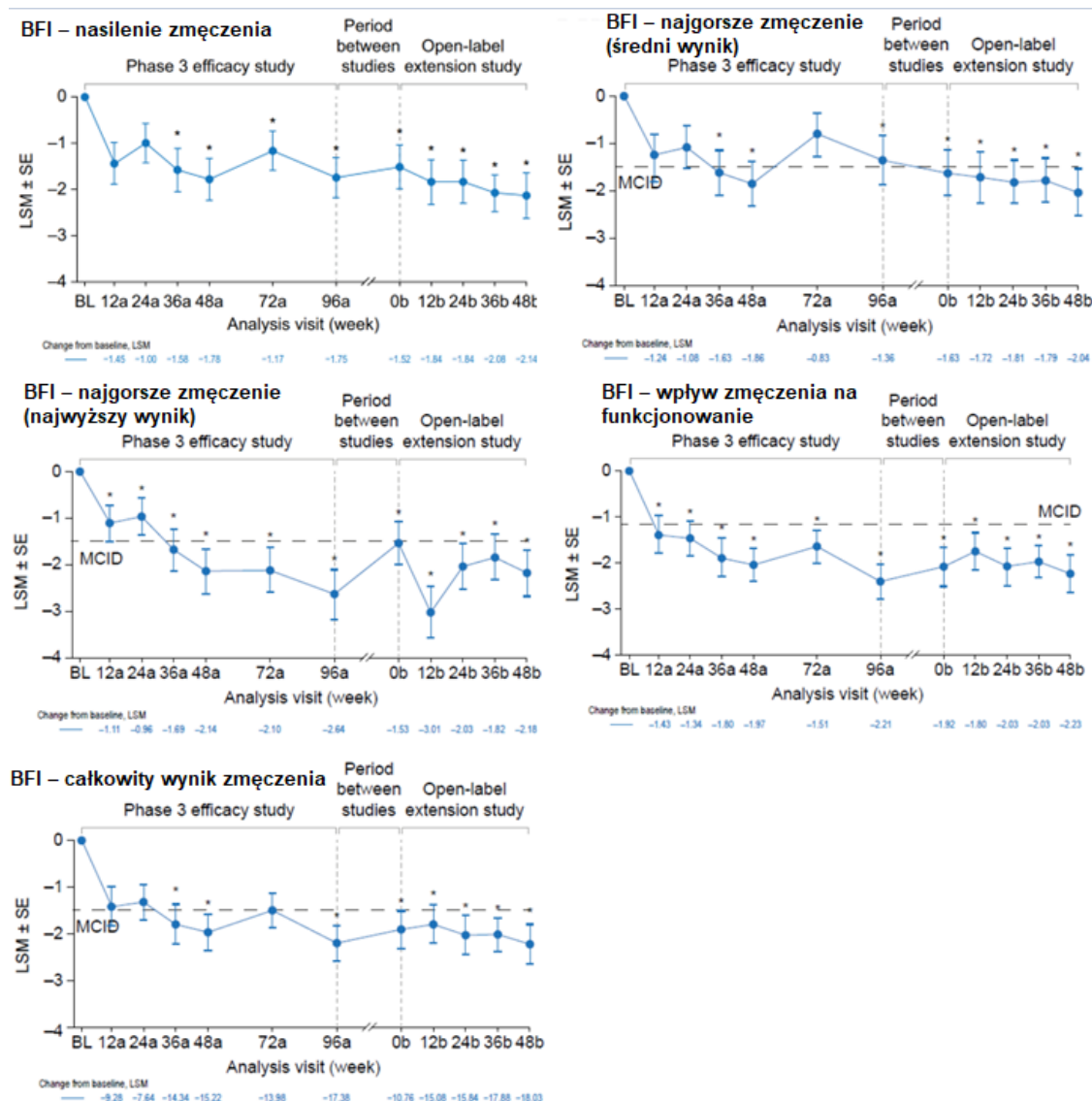


\* $p < 0.05$  dla zmiany LSM w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu *CL303* (uogólniona analiza równania estymacyjnego z powtarzanymi pomiarami)

Źródło: badanie *BUR02* (Kamenicky 2023)

# Rysunek 17.

Zmiana wyniku kwestionariusza BFI w badaniu *BUR02* względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania *CL303*



\* $p < 0,05$  dla zmiany LSM w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu *CL303* (uogólniona analiza równania estymacyjnego z powtarzanymi pomiarami)

Źródło: badanie *BUR02* (Kamenicky 2023)

## 6.4. Stosowanie leków przeciwbólowych i opioidów

W badaniu *BUR02* stosowanie leków przeciwbólowych było zgłaszane w dzienniczkach uczestników ( $N=31$ ). Liczba chorych stosujących leki przeciwbólne zmniejszyła się z 16 (51,6%) w chwili rozpoczęcia fazy otwartej do 15 (48,4%) chorych pod koniec otwartego rozszerzenia, natomiast częstość stosowania opioidów zmniejszyła się z 19,4% do 12,9% chorych.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

**Tabela 27.**

**Częstość stosowania leków przeciwbólowych/ opioidów w badaniu *BUR02***

| Badanie                                   | OBS       | BUR → BUR                                                |    |                                                        |    |
|-------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------|----|
|                                           |           | Wartość początkowa w badaniu<br><i>BUR02</i> (tydz. 0b.) |    | Wartość końcowa<br>w badaniu <i>BUR02</i> (tydz. 48b.) |    |
|                                           |           | n (%)                                                    | N  | n (%)                                                  | N  |
| Częstość stosowania leków przeciwbólowych |           |                                                          |    |                                                        |    |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023)          | 48b. tyg. | 16 (51,6)                                                | 31 | 15 (48,4)                                              | 31 |
| Częstość stosowania opioidów              |           |                                                          |    |                                                        |    |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023)          | 48b. tyg. | 6 (19,4)                                                 | 31 | 4 (12,9)                                               | 31 |

## 7. Ocena skuteczności eksperymentalnej burosumabu w badaniach jednoramiennych

Skuteczność eksperymentalną burosumabu oceniono w badaniach jednoramiennych *CL304* (*Insogna 2019*) oraz *Insogna 2024*.

W badaniu *Insogna 2024* przedstawiono wyniki dla 1. wizyty, po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki BUR (10. tydzień, tj. wizyta 4.) oraz po 4 tygodniach od podania trzeciej dawki BUR (12. tydzień, tj. wizyta 5.).

Ocenie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena osteomalacji;
- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- gojenie złamań;
- wyniki zgłaszane przez chorych;
- wyniki testów sprawności fizycznej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 7.1. Ocena osteomalacji

#### 7.1.1. Ocena objętości osteoidu, grubości osteoidu i powierzchni osteoidu

W badaniu *CL304* oceniano poprawę stanu osteomalacji ustalonej na podstawie oceny histomorfometrycznej bioptatów pobranych z grzebienia biodrowego. Osteomalacja jest efektem zaburzeń metabolizmu kostnego głównie na poziomie mineralizacji. Podwyższenie parametrów histomorfometrycznych takich jak objętość osteoidu (OV/BV), grubość osteoidu O.Th) i powierzchnia osteoidu (OS/BS), wskazują na występowanie osteomalacji. W badaniu *CL304* wartość początkowa powyższych parametrów wskazywała na zaawansowaną osteomalację u chorych.

W badaniu *CL304* w 48. tygodniu obserwowano **istotną statystycznie** redukcję (poprawę) wszystkich parametrów histomorfometrycznych względem wartości początkowych. Średnia

procentowa zmiana wyniosła kolejno -54% dla objętości osteoidu (**pierwszorzędowy punkt końcowy**), -32% dla grubości osteoidu oraz -26% dla powierzchni osteoidu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 28.**

**Zmiana parametrów tworzenia kości względem wartości początkowych w badaniu CL304**

| Badanie<br>(publikacja)                          | OBS     | Punkt końcowy                 | BUR          |    | IS               |
|--------------------------------------------------|---------|-------------------------------|--------------|----|------------------|
|                                                  |         |                               | Średnia (SD) | N  |                  |
| Procentowa zmiana parametrów tworzenia kości [%] |         |                               |              |    |                  |
| CL304<br>(Insogna 2019)                          | 48 tyg. | Objętość osteoidu (OV/BV)     | -54 (20)     | 11 | TAK<br>p <0,0001 |
|                                                  |         | Grubość osteoidu (O.Th)       | -32 (12)     | 11 | TAK<br>p <0,0001 |
|                                                  |         | Powierzchnia osteoidu (OS/BS) | -26 (15)     | 11 | TAK<br>p =0,0002 |

### 7.1.2. Opóźnienie mineralizacji kości

Opóźnienie mineralizacji kości odnosi się do średniego przedziału czasu między powstawaniem osteoidu a jego późniejszą mineralizacją. Czas ten oblicza się dzieląc grubość osteoidu przez dostosowany współczynnik apozycji (apozycja to odkładanie się nowych warstw na powierzchni kości).

W badaniu CL304 opóźnienie mineralizacji kości uległo redukcji (poprawie) w 48. tyg. względem wartości początkowych, zmiana ta nie była istotna statystycznie. Zmianę opóźnienia mineralizacji kości wyrażono w postaci mediany, która wyniosła -83%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 29.**

**Zmiana opóźnienia mineralizacji w badaniu CL304**

| Badanie<br>(publikacja)                              | OBS     | BUR               |    | IS              |
|------------------------------------------------------|---------|-------------------|----|-----------------|
|                                                      |         | Mediana (95% CI)  | N  |                 |
| Procentowa zmiana opóźnienia mineralizacji kości [%] |         |                   |    |                 |
| CL304<br>(Insogna 2019)                              | 48 tyg. | -83 (-95,1; 51,8) | 10 | NIE<br>p=0,1094 |

## 7.2. Homeostaza fosforanów

### 7.2.1. Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN

Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN (2,5 mg/dl) do 24. tygodnia wyniosła ok. 93%. Punkt ten oceniano jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 30.**

**Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN w badaniu CL304**

| Badanie (publikacja)                                                                                                    | OBS     | BUR       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|----|
|                                                                                                                         |         | n (%)     | N  |
| Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania <sup>a</sup> |         |           |    |
| CL304<br>(Insogna 2019)                                                                                                 | 24 tyg. | 13 (92,9) | 14 |

<sup>a</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 22. tyg. tj. 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku. Są to punkty maksymalnego efektu burosumabu.

### 7.2.2. Stężenie fosforanów, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 25(OH)D, wapnia, kreatyniny i wskaźnik TmP/GFR

W badaniu CL304 średni wzrost (poprawa) stężenia fosforanów w 24. tyg. względem wartości początkowych, liczony jako średnia wartości uzyskiwanych 2 tyg. po podaniu każdej dawki leku wyniósł LSM=1,1 mg/dl, co odpowiada zmianie na poziomie 50%. Wzrost stężenia fosforanów utrzymywał się do 48. tyg. leczenia.

W badaniu obserwowano także wzrost (poprawę) stężenia TmP/GFR podczas pierwszej oceny, który utrzymywał się powyżej wartości początkowej aż do 48. tygodnia. Zmiana stężenia do 22 tyg. liczona na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania wyniosła LSM=0,9 mg/dl, co odpowiada wzrostowi na poziomie 48%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 31.**

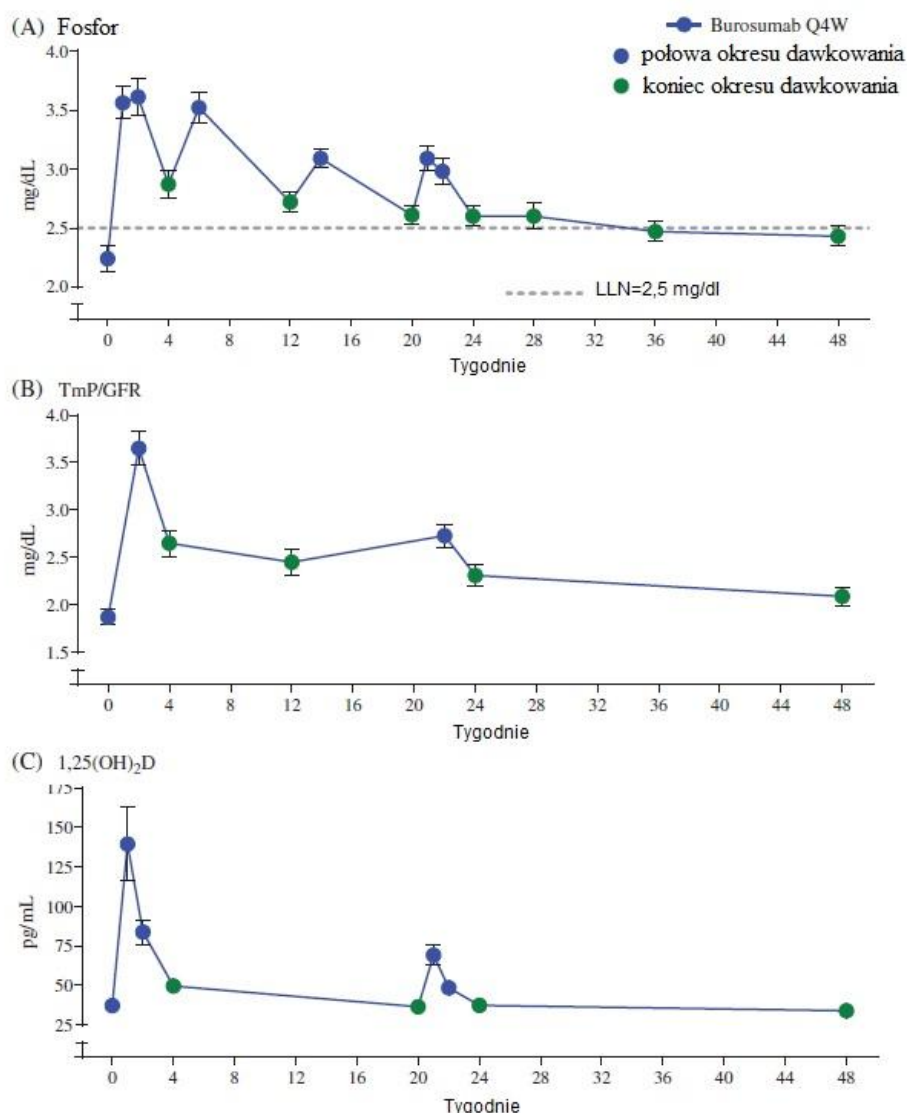
**Zmiana stężenia fosforanów, TmP/GFR i 1,25(OH)<sub>2</sub>D względem wartości początkowych w badaniu CL304**

| Badanie<br>(publikacja)                                                                           | OBS     | BUR               |         |    | IS  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|---------|----|-----|
|                                                                                                   |         | LSM (SE)          | LSM [%] | N  |     |
| Zmiana stężenia fosforanów na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania <sup>a</sup>        |         |                   |         |    |     |
| CL304<br>(Insogna 2019)                                                                           | 24 tyg. | 1,1 (b/d) [mg/dl] | 50%     | 14 | b/d |
| Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR na podstawie wartości w połowie okresów dawkowania <sup>a</sup> |         |                   |         |    |     |
| CL304<br>(Insogna 2019)                                                                           | 24 tyg. | 0,9 (0,1) [mg/dl] | 48%     | 14 | b/d |
| Zmiana stężenia fosforanów na podstawie wartości na koniec okresu dawkowania <sup>b</sup>         |         |                   |         |    |     |
| CL304<br>(Insogna 2019)                                                                           | 24 tyg. | b/d               | 26%     | 14 | b/d |
|                                                                                                   | 48 tyg. | b/d               | 14%     | 14 | b/d |

<sup>a</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 22. tyg. tj. 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku. Są to punkty maksymalnego efektu burosumabu

<sup>b</sup> Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 24. tyg. tj. na koniec każdego cyklu

**Rysunek 18.**  
**Stężenie TmP/GFR i 1,25(OH)<sub>2</sub>D w badaniu CL304**



Dane wyrażone jako średnia (SE)

Źródło: *Insogna 2019*

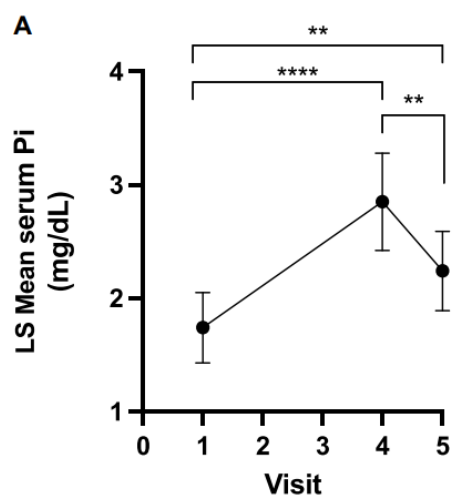
Ze względu na fakt, iż u chorych nieleczonych występuje bardzo silna odpowiedź na pierwszą dawkę BUR<sup>13</sup>, w badaniu *Insogna 2024* porównanie stężenia fosforanów z wartością początkową przedstawiono wyłącznie w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji, tj. 10

<sup>13</sup> Spadek wpływu terapii BUR na stężenie fosforanów w surowicy wraz z upływem czasu terapii można przypisać mechanizmom kontrregulacyjnym, ponieważ zmiana stężenia fosforanów w surowicy w odpowiedzi na burosumab może wspierać wydzielanie FGF23 przez osteocyty, co może w konsekwencji obniżać stężenie fosforanów w surowicy podczas leczenia [Arcidiacono 2023]

| Badanie (publikacja)                              | OBS     | Wartość początkowa |    | Wartość końcowa |    | Zmiana [%] | IS              |
|---------------------------------------------------|---------|--------------------|----|-----------------|----|------------|-----------------|
|                                                   |         | LSM                | N  | LSM             | N  |            |                 |
| Zmiana stężenia fosforanów w surowicy [mg/dl]     |         |                    |    |                 |    |            |                 |
| Insogna 2024                                      | 10 tyg. | 1,74               | 10 | 2,85            | 10 | 65         | TAK<br>p≤0,0001 |
|                                                   | 12 tyg. |                    |    | 2,24            |    | b/d        | TAK<br>p≤0,01   |
| Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR [mg/ 100 ml GF] |         |                    |    |                 |    |            |                 |
| Insogna 2024                                      | 10 tyg. | 1,59               | 10 | 2,80            | 10 | n/o        | TAK<br>p≤0,001  |
|                                                   | 12 tyg. |                    |    | b/d             |    |            | TAK<br>p≤0,01   |
| Zmiana stężenia 1,25(OH)2D [pg/ml]                |         |                    |    |                 |    |            |                 |

| Badanie (publikacja) | OBS     | Wartość początkowa |    | Wartość końcowa |    | Zmiana [%] | IS            |
|----------------------|---------|--------------------|----|-----------------|----|------------|---------------|
|                      |         | LSM                | N  | LSM             | N  |            |               |
| Insogna 2024         | 10 tyg. | b/d                | 10 | b/d             | 10 | 53         | TAK<br>p≤0,01 |
|                      | 12 tyg. | b/d                | 10 | b/d             | 10 | b/d        | NIE           |

**Rysunek 19.**  
**Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu *Insogna 2024***



\*\* p≤0,01<sup>14</sup>

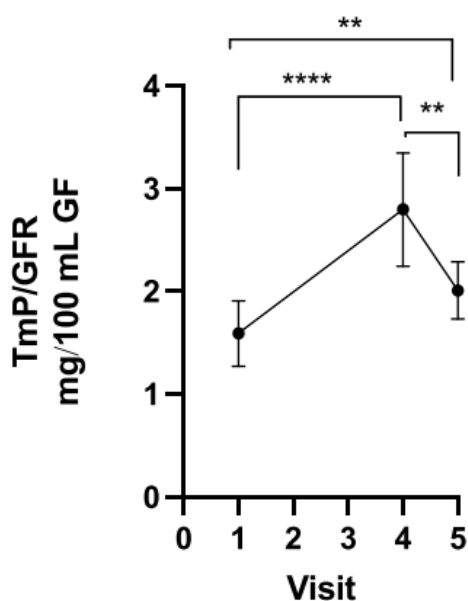
\*\*\*\* p≤0,0001

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

<sup>14</sup> Odnotowano rozbieżność między danymi na wykresie, a treścią publikacji, Zgodnie z p-wartość dla różnicy między wartością uzyskaną w 10. a 12. tygodniu wynosiła 0,001

Rysunek 20.

Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR w badaniu *Insogna 2024*



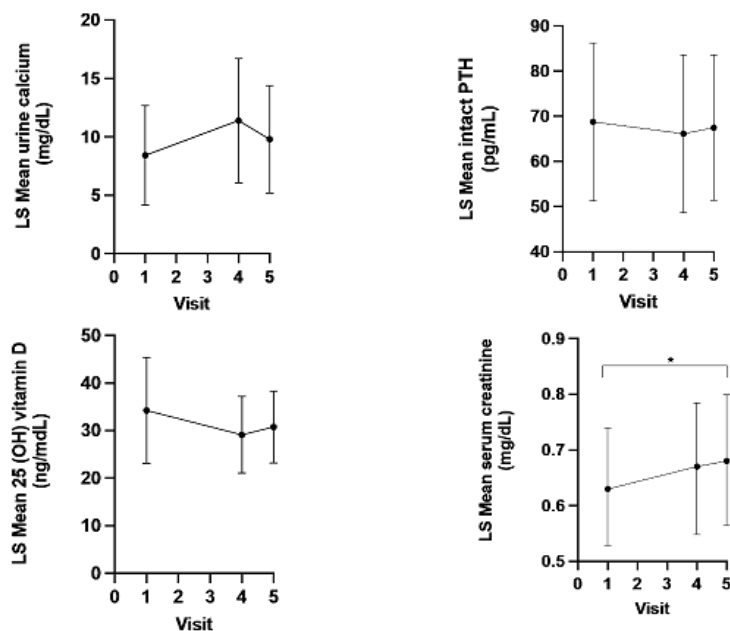
\*\*  $p \leq 0,01$

\*\*\*\*  $p \leq 0,0001^{15}$

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

Rysunek 21.

Zmiana stężenia wapnia, PTH, 25(OH)D i kreatyniny w badaniu *Insogna 2024*

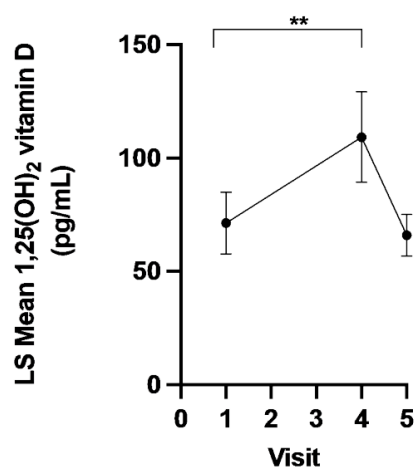


\*  $p < 0,05$ , brak \* na wykresie oznacza, że zmiana nie była istotna statystycznie

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

<sup>15</sup> Odnotowano rozbieżność między danymi na wykresie a treścią publikacji, zgodnie z treścią p-wartość dla różnicy między wartością uzyskaną w 0. a 10. tygodniu wynosiła 0,001

**Rysunek 22.**  
**Zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w badaniu *Insogna 2024***



\*\*p ≤ 0,01

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

### 7.2.3. Stężenie wewnątrzkomórkowe fosforanów nieorganicznych oraz tempo syntezy ATP

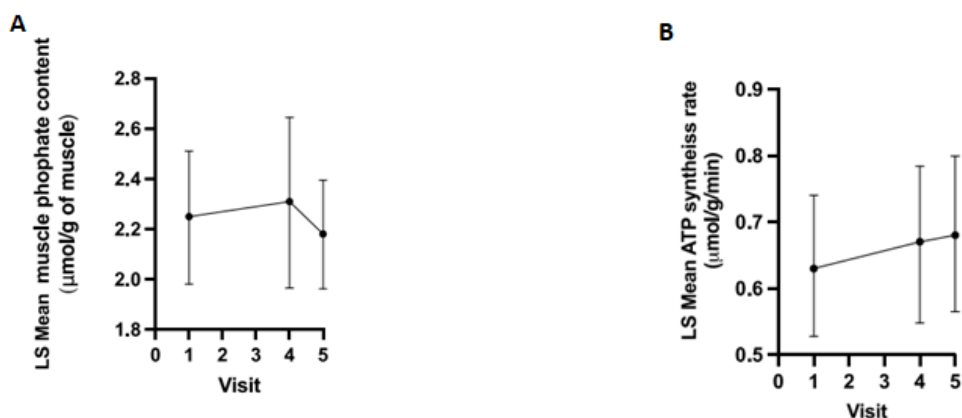
W czasie badania *Insogna 2024* nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w wewnątrzkomórkowym stężeniu nieorganicznych fosforanów w tkance kostnej i mięśniowej.

W badaniu *Insogna 2024* nie odnotowano znamiennych statystycznie zmian w tempie syntezy ATP na czczo w obrębie grupy mięśni płaszczkowatych/brzuchatych prawej łydki.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

#### Rysunek 23.

Zmiana wewnątrzkomórkowego stężenia fosforanów nieorganicznych (A) oraz szybkość syntezy ATP (B) w badaniu *Insogna 2024*



brak \* na wykresie oznacza, że zmiana nie była istotna statystycznie

Źródło: *Insogna 2024*

## 7.3. Metabolizm kości

### 7.3.1. Aktywność BALP

Pomimo krótkiego czasu trwania badania *Insogna 2024*, aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej **wzrosła istotnie statystycznie** zarówno w 10., jak i 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową. Średnia wartość w 10. tygodniu była o 26% wyższa niż wartość wyjściowa.

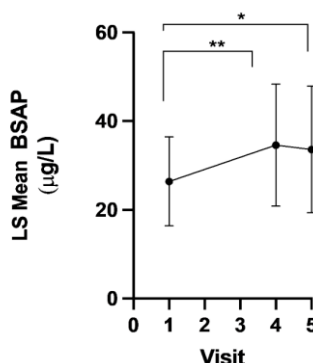
W badaniu *CL304* w 48 tyg. aktywność BALP wzrosła (poprawiła się) o 24% w porównaniu z wartością wyjściową (LSMD=4,5). Zmiana nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 33.**  
Zmiana aktywności BALP względem wartości początkowych w badaniu *CL304* i *Insogna 2024*

| Badanie<br>(publikacja)       | OBS     | BUR               |         |    | IS            |
|-------------------------------|---------|-------------------|---------|----|---------------|
|                               |         | LSM (SE)          | LSM [%] | N  |               |
| Zmiana aktywności BALP [µg/l] |         |                   |         |    |               |
| Insogna 2024                  | 10 tyg. | b/d               | 26      | 10 | TAK<br>p≤0,01 |
|                               | 12 tyg. | b/d               | b/d     | 10 | TAK<br>p<0,05 |
| CL304<br>(Insogna 2019)       | 48 tyg. | 4,5 (4,0) [µg/ml] | 24%     | 14 | NIE<br>p=0,26 |

**Rysunek 24.**  
Zmiana aktywności BALP w badaniu *Insogna 2024*



\*p<0,05

\*\*p ≤0,01,

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

### 7.3.2. Zmiana stężenia markerów tworzenia i resorpcji kości

W badaniu CL304 w 48. tygodniu obserwowano **istotny statystycznie wzrost (poprawę) stężenia markera tworzenia kości P1NP** i resorpcji kości CTx względem wartości początkowych. Wzrost stężenia wyniósł 77% (LSM), co odpowiada LSM=52,5 ng/ml (SE: 11,6) w przypadku P1NP. Z kolei dla CTx wzrost ten wyniósł 36% .

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 34.**

**Zmiana stężenia P1NP i CTx względem wartości początkowych w badaniu CL304**

| Badanie<br>(publikacja)      | OBS     | BUR          |         |    | IS               |
|------------------------------|---------|--------------|---------|----|------------------|
|                              |         | LSM (SE)     | LSM [%] | N  |                  |
| Zmiana stężenia P1NP [ng/ml] |         |              |         |    |                  |
| CL304<br>(Insogna 2019)      | 48 tyg. | 52,5 (11,6)  | 77%     | 14 | TAK<br>p <0,0001 |
| Zmiana stężenia CTx [pg/ml]  |         |              |         |    |                  |
| CL304<br>(Insogna 2019)      | 48 tyg. | 175,1 (44,0) | 36%     | 14 | TAK<br>p <0,0001 |

### 7.4. Gojenie złamań

Na początku badania CL304 zidentyfikowano 4 aktywne pseudozłamania obecne u 4 chorych. W 48. tygodniu 3 (75,0%) z 4 aktywnych pseudozłamań uległo całkowitemu wyleczeniu, a pozostałe pseudozłamanie nie zostało ocenione ze względu na brakujący radiogram.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 35.**

**Odsetek wygojonych aktywnych pseudozłamań występujących na początku badania w badaniu CL304**

| Badanie (publikacja)                                                        | OBS                  | BUR                   |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------|
|                                                                             |                      | n (%)                 | N <sup>a</sup> |
| Odsetek wygojonych aktywnych pseudozłamań występujących na początku badania |                      |                       |                |
| CL304<br>(Insogna 2019)                                                     | Całkowite wyleczenie | 3 (75,0) <sup>b</sup> | 4              |

<sup>a</sup> całkowita liczba złamań w grupie

<sup>b</sup> 1 z aktywnych pseudozłamań występujących na początku badania nie zostało ocenione w 48 tyg. ze względu na brakujący radiogram

## 7.5. Wyniki zgłaszane przez chorych

**Wszystkie wyniki zgłaszane przez chorych** wyniki (tj. ból zakłócający codzienne czynności, sztywność, zmęczenie i ból kończyn dolnych) uległy **istotnej statystycznie poprawie** w porównaniu z wartością wyjściową. We wskazanych domenach zgłaszano procentową poprawę o odpowiednio 35%, 35%, 32% i 28%. Poprawa wyników była istotna statystycznie także w 12. tygodniu.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

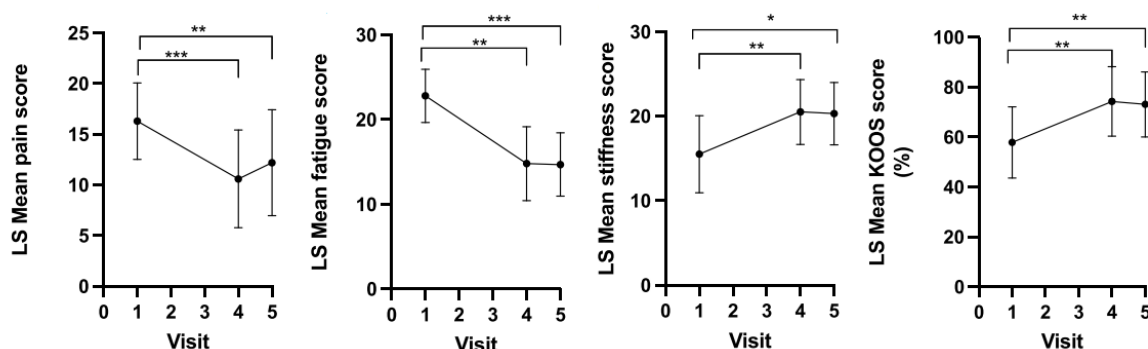
**Tabela 36.**

**Zmiana wyników zgłaszanych przez chorych w badaniu *Insogna 2024***

| Badanie<br>(publikacja)             | OBS     | BUR                                     |    |                |
|-------------------------------------|---------|-----------------------------------------|----|----------------|
|                                     |         | Zmiana względem wartości wyjściowej [%] | N  | IS             |
| Ból zakłócający codzienne czynności |         |                                         |    |                |
| Insogna<br>2024                     | 10 tyg. | 35                                      | 10 | TAK<br>p≤0,001 |
|                                     | 12 tyg. | b/d                                     |    | TAK<br>p≤0,01  |
| Zmęczenie                           |         |                                         |    |                |
| Insogna<br>2024                     | 10 tyg. | 35                                      | 10 | TAK<br>p≤0,01  |
|                                     | 12 tyg. | b/d                                     |    | TAK<br>p≤0,001 |
| Sztywność                           |         |                                         |    |                |
| Insogna<br>2024                     | 10 tyg. | 32                                      | 10 | TAK<br>p≤0,01  |
|                                     | 12 tyg. | b/d                                     |    | TAK<br>p<0,05  |
| Ocena stawu kolanowego w skali KOOS |         |                                         |    |                |
| Insogna<br>2024                     | 10 tyg. | 28                                      | 10 | TAK<br>p≤0,01  |
|                                     | 12 tyg. | b/d                                     |    | TAK<br>p≤0,01  |

## Rysunek 25.

### Zmiana wyników zgłaszanych przez chorych w badaniu *Insogna 2024*



\*p<0,05

\*\*p≤0,01

\*\*\* p≤0,001

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

### 7.5.1. Wynik kwestionariusza BPI

W badaniu *CL304* podczas leczenia BUR obserwowano istotną statystycznie redukcję (poprawę) wyniku w 48. tyg. względem wartości początkowych we wszystkich ocenianych domenach wg kwestionariusza BPI tj. najgorszy ból (LSM=-1,9), nasilenie bólu (LSM=-1,8), wpływ bólu na funkcjonowanie (LSM=-1,5), najgorsze zmęczenie (LSM=-1,6) oraz całkowity wynik zmęczenia (LSM=-1,2). Obserwowane zmiany były również **istotne klinicznie** (jedynie w przypadku nasilenia bólu nie określono czy zmiana jest istotna klinicznie, ponieważ nie odnaleziono wartości literaturowych dla MCID u chorych na XLH).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 37.

Zmiana wyniku kwestionariusza BPI względem wartości początkowych w badaniu *CL304*

| Badanie                                        | OBS     | Punkt końcowy                | LSM (SE) <sup>a</sup> | N  | IS              |
|------------------------------------------------|---------|------------------------------|-----------------------|----|-----------------|
| Zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza BPI-SF |         |                              |                       |    |                 |
| <i>CL304</i><br>( <i>Insogna 2019</i> )        | 48 tyg. | Najgorszy ból                | -1,9 (0,7)            | 14 | TAK<br>p=0,0054 |
|                                                |         | Nasilenie bólu               | -1,8 (0,6)            | 14 | TAK<br>p=0,0013 |
|                                                |         | Wpływ bólu na funkcjonowanie | -1,5 (0,5)            | 14 | TAK<br>p=0,0060 |
|                                                |         | Najgorsze zmęczenie          | -1,6 (0,7)            | 14 | TAK<br>p=0,0156 |
|                                                |         | Całkowity wynik zmęczenia    | -1,2 (0,6)            | 14 | TAK<br>p=0,0359 |

<sup>b</sup> Zmiana ujemna (redukcja) wyniku wg BPI świadczy o poprawie.

MCID wynoszą odpowiednio dla:

- najgorszego ból: -1,72;
- nasilenia bólu: b/d;
- wpływu bólu na funkcjonowanie: -1,0;
- najgorszego zmęczenie: -1,5;
- całkowitego wyniku zmęczenie: -1,2 [Briot 2021]

## 7.6. Wyniki testów sprawności fizycznej

W badaniu *Insogna 2024* odnotowano istotną poprawę wyników w teście 6MWT oraz w teście wstawania z pozycji siedzącej. Średnia odległość pokonana w teście 6MWT wzrosła z 407,8 m do 442,6 m w 12. tygodniu badania. W teście wstawania z pozycji siedzącej (STS) w 12. tygodniu również odnotowano istotną statystycznie poprawę wynoszącą 14%. Wyniki testu wstań i idź (TUG) wykazały tendencję do poprawy, choć nie była ona statystycznie istotna.

Na wykresach i w tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

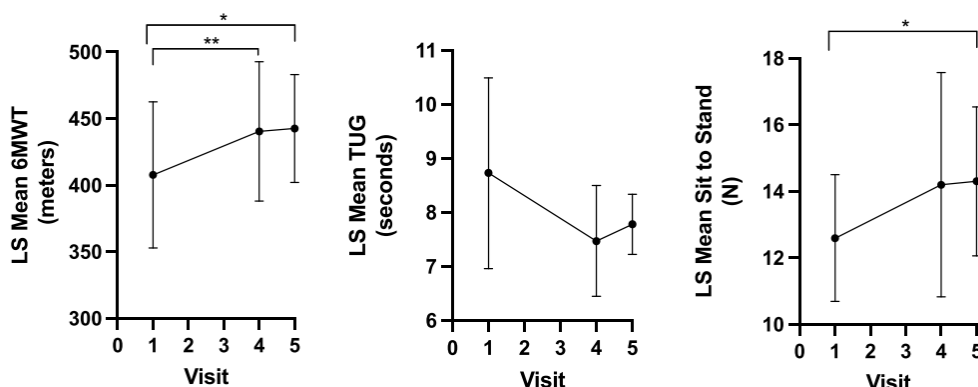
**Tabela 38.**

**Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu *Insogna 2024***

| Badanie<br>(publikacja)      | OBS     | Wartość początkowa |    | Wartość końcowa |    | Zmiana [%] | IS             |
|------------------------------|---------|--------------------|----|-----------------|----|------------|----------------|
|                              |         | LSM                | N  | LSM             | N  |            |                |
| Zmiana wyniku testu 6MWT [m] |         |                    |    |                 |    |            |                |
| Insogna<br>2024              | 10 tyg. | 407,8              | 10 | b/d             | 10 | b/d        | TAK<br>p≤0,01  |
|                              | 12 tyg. |                    |    | 442,6           |    | b/d        | TAK<br>p<0,05  |
| Zmiana wyniku testu STS      |         |                    |    |                 |    |            |                |
| Insogna<br>2024              | 10 tyg. | b/d                | 10 | b/d             | 10 | b/d        | NIE            |
|                              | 12 tyg. | b/d                |    | b/d             |    | 14         | TAK<br>p<0,05  |
| Zmiana wyniku testu TUG      |         |                    |    |                 |    |            |                |
| Insogna<br>2024              | 10 tyg. | b/d                | 10 | b/d             | 10 | b/d        | NIE            |
|                              | 12 tyg. | b/d                |    | b/d             |    | b/d        | NIE<br>p=0,057 |

## Rysunek 26.

### Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu *Insogna 2024*



\* $p < 0,05$

\*\* $p \leq 0,01$ , brak \* na wykresie oznacza, że zmiana nie była istotna statystycznie

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

### 7.6.1. Testy oceniające siłę kończyn górnych i dolnych

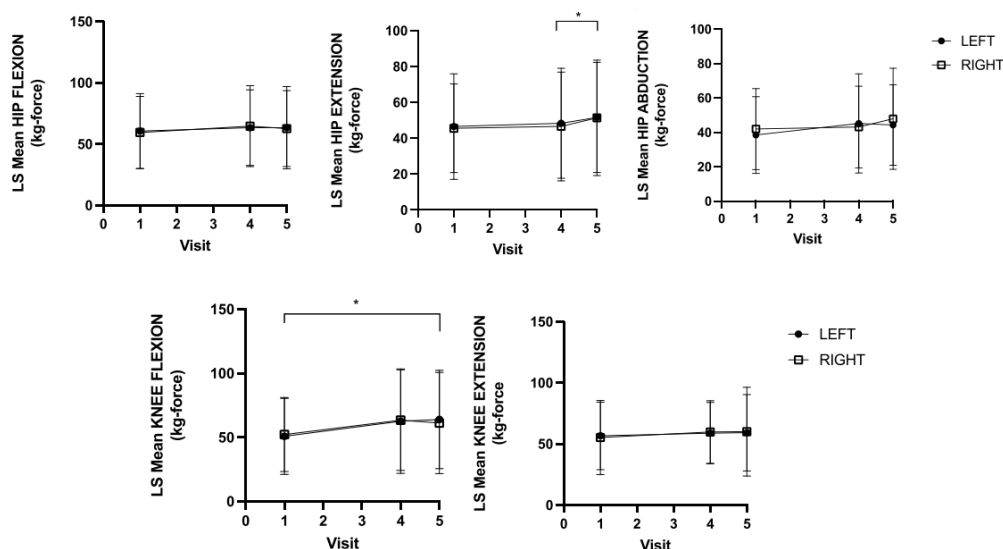
W badaniu *Insogna 2024* w przeciwieństwie do początkowych wyników zintegrowanych testów funkcji mięśni, średnie wartości dla testów oceniających siłę kończyn dolnych mieściły się w normalnym zakresie. W większości przypadków nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w wynikach testów oceniających siłę kończyn dolnych. Wyjątek stanowiły dwa wyniki, które były statystycznie istotne. Była to zmiana wyniku dla wyprostu prawego biodra w 12. tygodniu w porównaniu z wartością z tygodnia 10. oraz zmiana dla zgięcia lewego kolana w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową.

Siła mięśni kończyn górnych została oceniona u chorych poprzez pomiar siły uścisku dłoni i siły ramienia z obciążeniem. Żaden z tych parametrów nie zmienił się znacząco podczas leczenia BUR.

Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.

**Rysunek 27.**

**Zmiana wyników testów oceniających siłę kończyn dolnych w badaniu *Insogna 2024***

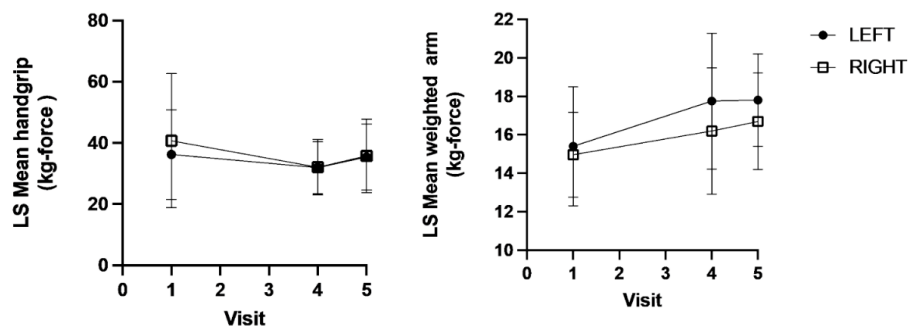


\*p<0,05, brak \* na wykresie oznacza, że zmiana nie była istotna statystycznie

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

**Rysunek 28.**

**Zmiana wyników testów oceniających siłę kończyn górnych w badaniu *Insogna 2024***



brak \* na wykresie oznacza, że zmiana nie była istotna statystycznie

Źródło: publikacja *Insogna 2024*

## 8. Ocena skuteczności praktycznej burosumabu w badaniach jednoramiennych

Ocenę skuteczności burosumabu przeprowadzono na podstawie 5 badań jednoramiennych, tj. dwóch retrospektywnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej [REDACTED] i *Krishna 2023* oraz trzech badań rzeczywistej praktyki klinicznej *Orlando 2024*, badania *Arcidiacono 2023* i *Arcidiacono 2025*.

W publikacji *Arcidiacono 2023* przedstawiono dane z włoskiej kohorty obejmującej 8 dorosłych chorych na XLH, natomiast w publikacji *Arcidiacono 2025* analizowano dane z włoskiej kohorty dla 27 dorosłych chorych z XLH. Dodatkowo w publikacji *Arcidiacono 2025* przedstawiono dane dla podgrupy 11 chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie dla których okres obserwacji wynosił ok. 12 miesięcy<sup>16</sup>.

Ocenie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów;
- metabolizm kości;
- stężenie hemoglobiny w surowicy;
- gojenie złamań;
- wyniki testów sprawności fizycznej;
- wyniki zgłaszane przez chorych;
- stosowanie opioidów;
- indeks masy mięśni szkieletowych.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

<sup>16</sup> Okres obserwacji dla tej podgrupy wynosił w badaniu 48. tygodni ale na potrzeby zachowania jednolitego sposobu prezentacji danych w tabelach w niniejszym rozdziale wskazywano, że jest to ok. 12 m-cy.

## 8.1. Homeostaza fosforanów

### 8.1.1. Stężenie fosforanów w surowicy

W badaniu *Orlando 2024* odnotowano wzrost stężenia fosforanów w surowicy względem wartości wyjściowej w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia za pomocą BUR o 45%. Jednak stwierdzono, iż zarówno zmiana bezwzględna, jak i procentowa nie była związana ze zmianami w pomiarach funkcji fizycznych ( $p > 0,1$  dla wszystkich pomiarów).

W badaniu *Arcidiacono 2023* w czasie 6 miesięcy leczenia BUR odnotowano **istotny statystycznie** wzrost stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej. Dwa tygodnie po pierwszej iniekcji BUR stężenie fosforanów w surowicy było prawie dwukrotnie większe, natomiast w 4. tygodniu leczenia wynosiło 0,91 mmol/l. Istotnie statystycznie wyższe niż wyjściowe stężenie utrzymywało się do końca badania. W publikacji *Arcidiacono 2025* dla populacji liczącej 27 chorych, po pierwszym podaniu BUR stężenie fosforu w surowicy wzrosło z wartości wyjściowej 1,5 mg/dl do maksymalnie 2,7 mg/dl w 2. tyg., a następnie obniżyło się do 2,4 mg/dl w 4. tygodniu. Pod koniec okresu obserwacji, w 24. tygodniu, stężenie fosforu w surowicy wynosiło 2,0 mg/dl. Na wszystkich analizowanych punktach czasowych w trakcie leczenia BUR poziom fosforu w surowicy **był istotnie wyższy niż wartości wyjściowe ( $p < 0,05$ )**. Podobne wyniki zaobserwowano w kohorcie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala w Padwie, stężenie fosforu w surowicy wzrosło z wartości początkowej 1,3 mg/dl do maksymalnej wartości 2,6 mg/dl w 2. tyg., a następnie obniżyło się do 2,1 mg/dl w 4. tyg., pozostając istotnie wyższym niż wartość początkowa przez cały okres obserwacji.



W badaniu *Krishna 2023* odnotowano **istotny wzrost** stężenia fosforanów w surowicy w czasie 12 miesięcy obserwacji względem wartości wyjściowej ( $p < 0,001$ ).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach.

**Tabela 39.**

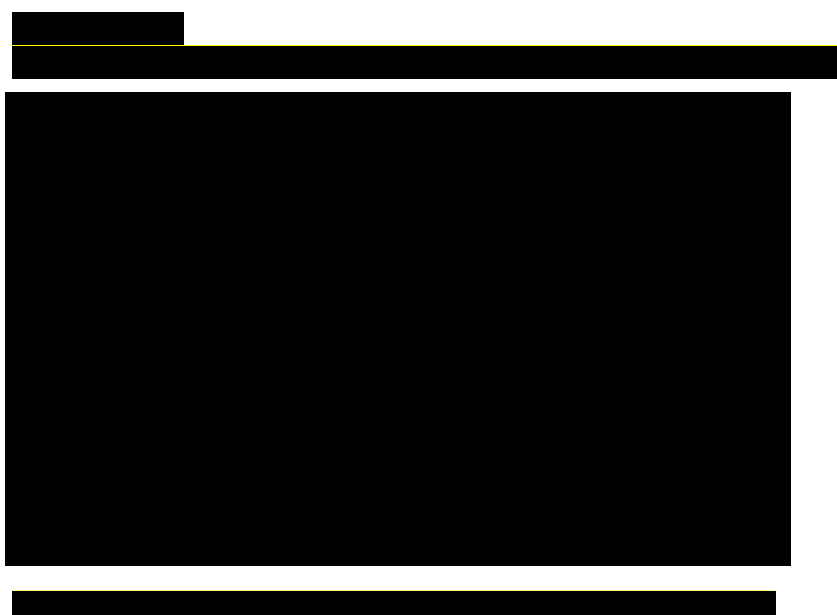
**Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu *Orlando 2024*, *Arcidiacono 2023* i [REDACTED]**

| Badanie (publikacja)                           | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | Zmiana [%] | IS             |
|------------------------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|------------|----------------|
|                                                |         | Średnia (SE)       | N | Średnia (SE)    | N |            |                |
| Zmiana stężenia fosforanów w surowicy [mmol/l] |         |                    |   |                 |   |            |                |
| Orlando 2024                                   | 6 mies. | 0,59 (0,11)*       | 9 | 0,86 (0,16)*    | 9 | 45         | p=0,006        |
| Arcidiacono 2023                               | 6 mies. | 0,55 (0,13)*       | 8 | 0,72 (0,09)*    | 8 | n/o        | TAK<br>p=0,017 |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |
|                                                |         |                    |   |                 |   |            |                |

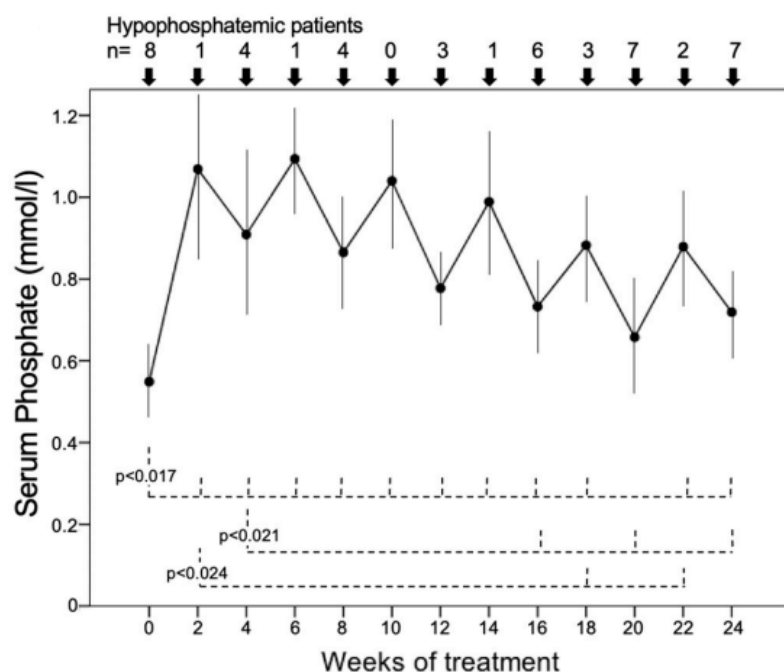
\*wartość podana w nawiasie oznacza SD

\*\*nie obliczano

^mediana (IQR)



**Rysunek 30.**  
**Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2023***

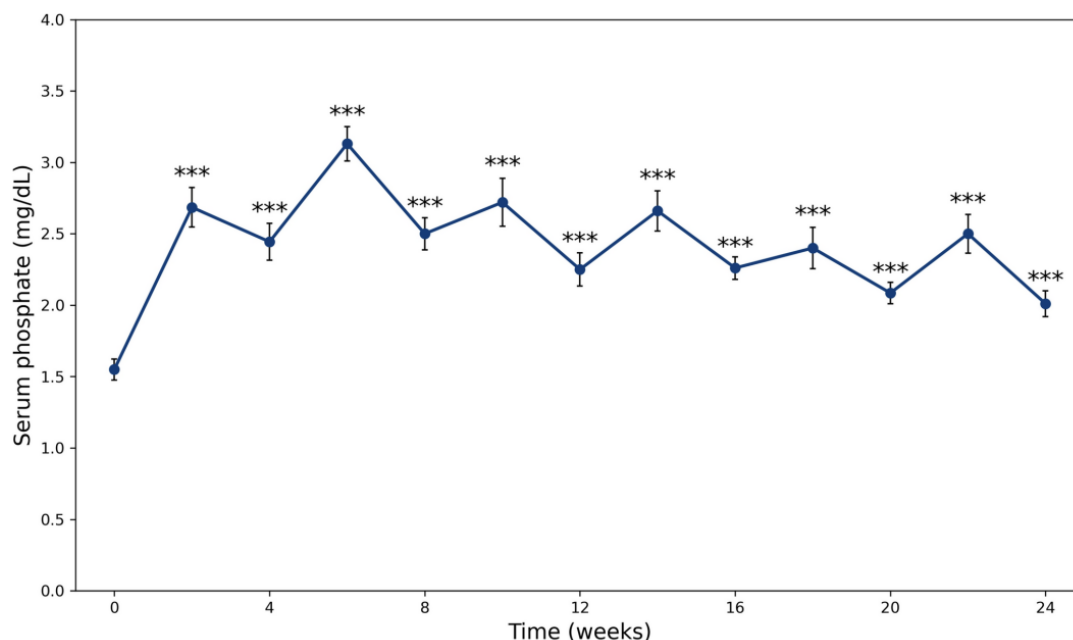


W górnej części wykresu wskazano liczbę chorych, u których stężenie fosforanów w surowicy było poniżej normy

Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

### Rysunek 31.

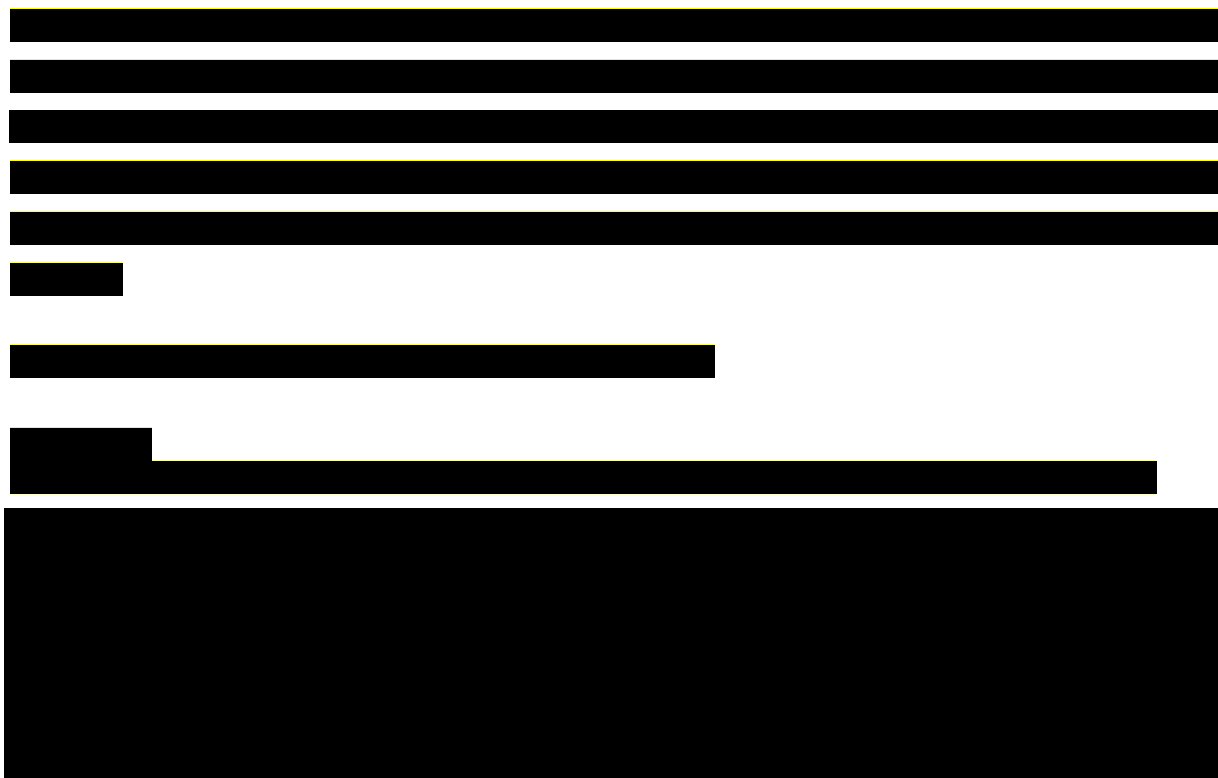
Zmiana stężenia fosforanów w surowicy do 24 tyg. w porównaniu z wartością początkową w badaniu *Arcidiacono 2025*



\*\*\*wartość  $p < 0,001$

Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

### 8.1.2. Stężenie fosforanów w surowicy >LLN





Na początku badania *Arcidiacono 2023* stężenie fosforanów w surowicy poniżej normy, wynoszącej >0,8 mmol/l, zaobserwowano u wszystkich chorych. W 10. tygodniu badania prawidłowe stężenie odnotowano u wszystkich chorych, natomiast w 6. miesiącu 7 chorych miało hipofosfatemię.

W czasie badania zaobserwowano, że działanie BUR na metabolizm fosforanów zmniejszyło się po osiągnięciu szczytowego stężenia fosforanów, a u większości chorych stężenie to wróciło do stężenia poniżej normy po 16 tygodniach leczenia.

Należy jednak podkreślić, iż w badaniu *Arcidiacono 2023* stężenie fosforanów mierzono 2 i 4 tygodnie po każdym wstrzyknięciu BUR, podczas gdy jego wyraźniejszy wpływ na stężenie fosforanów w surowicy odnotowano 2 tygodnie po wstrzyknięciu leku. Dodatkowo, w badaniu *Arcidiacono 2023* brała udział niewielka liczba chorych z 2 ośrodków oraz stosowano BUR tylko w ustalonej dawce (1 mg/kg masy ciała) bez możliwości modyfikacji dawkowania. Dawkowanie BUR lub odstęp między wstrzyknięciami należy modyfikować w celu optymalizacji efektów klinicznych u pojedynczych chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy poniżej normy w badaniu *Arcidiacono 2023***

| Badanie<br>(publikacja)                      | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS           |
|----------------------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|--------------|
|                                              |         | n (%)              | N | n (%)           | N |              |
| Stężenie fosforanów w surowicy poniżej normy |         |                    |   |                 |   |              |
| Arcidiacono<br>2023                          | 6 mies. | 8 (100,0)          | 8 | 7 (87,5)        | 8 | NIE<br>p=0,5 |

W badaniu *Arcidiacono 2025* autorzy obliczyli dla każdego chorego średni poziom fosforanów w surowicy. Mediana (IQR) tej zmiennej dla całej kohorty wynosiła 2,7 mg/dl (2,3; 3,3), przy medianie procentowego wzrostu o 86% w porównaniu z wartością początkową.

Zaobserwowano, że zarówno w populacji ogólnej jak i w analizowanej podgrupie ok. 63% chorych osiągnęło średnie stężenie fosforanów w surowicy  $\geq 2,5$  mg/dl w 24 tyg. Na koniec okresu obserwacji, po ok. 12 mies., w podgrupie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie zauważono, że tylko u 1 chorego, który w tyg. 24 miał średnie stężenie fosforanów  $\geq 2,5$  mg/dl zredukowało się ono do wartości  $< 2,5$  mg/dl.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 42.**

**Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy powyżej i poniżej LLN w badaniu Arcidiacono 2025**

| Badanie<br>(publikacja)                   | OBS         | Populacja                                                        | BUR       |    |
|-------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                           |             |                                                                  | n (%)     | N  |
| Stężenie fosforanów w surowicy ≥2,5 mg/dl |             |                                                                  |           |    |
| Arcidiacono 2025                          | ok. 6 mies. | Populacja ogółem                                                 | 17 (63,0) | 27 |
|                                           |             | Kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie | 7 (63,6)  | 11 |
|                                           | ok.12 mies. |                                                                  | 6 (54,5)  | 11 |
| Stężenie fosforanów w surowicy <2,5 mg/dl |             |                                                                  |           |    |
| Arcidiacono 2025                          | ok. 6 mies. | Populacja ogółem                                                 | 10 (37,0) | 27 |
|                                           |             | Kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie | 4 (36,4)  | 11 |
|                                           | ok.12 mies. |                                                                  | 5 (45,5)  | 11 |

### 8.1.3. Stężenie witaminy D w surowicy

Stężenie witaminy D mierzono jako stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D lub 25-hydroksywitaminy D.

W badaniu Arcidiacono 2023 odnotowano **istotny statystycznie** wzrost stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej po 4. oraz 12. tygodniach obserwacji. Co więcej, wysokie stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy utrzymywało się do 6. miesiąca badania. Ponadto odnotowano nieznaczny wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy w 6. miesiącu badania w stosunku do wartości wyjściowej. Jednak wzrost ten wynikał z faktu, iż chorzy otrzymywali cholekalcyferol.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresach.

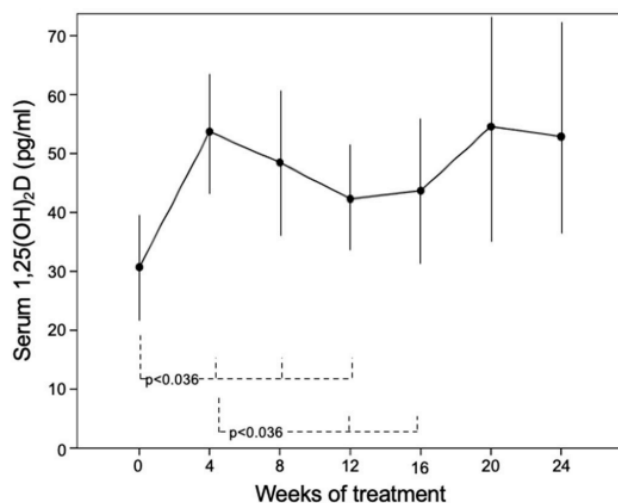
**Tabela 43.**

**Zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2023***

| Badanie (publikacja)                                       | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS             |
|------------------------------------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|----------------|
|                                                            |         | Średnia (SE)       | N | Średnia (SE)    | N |                |
| Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy [pg/ml] |         |                    |   |                 |   |                |
| Arcidiacono 2023                                           | 3 mies. | 31 (9)*            | 8 | 42 (9)*         | 8 | TAK<br>p=0,036 |
|                                                            |         |                    |   |                 |   |                |
|                                                            |         |                    |   |                 |   |                |

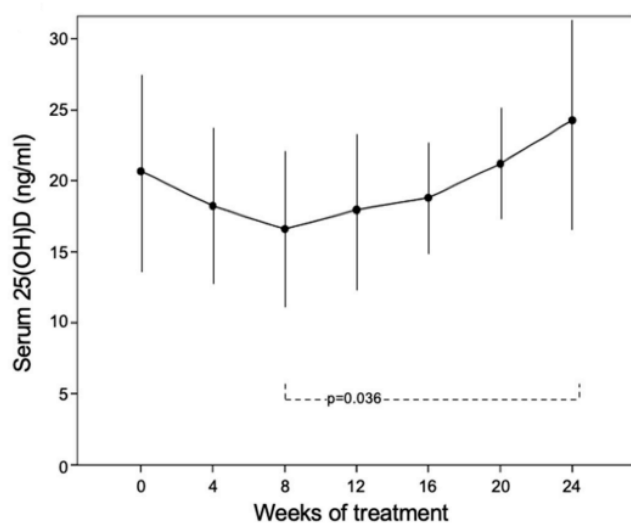
\*wartość podana w nawiasie oznacza SD

**Rysunek 33.**  
**Zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2023***



Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

**Rysunek 34.**  
**Zmiana stężenia 25(OH) D w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2023***



Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

#### 8.1.4. Stężenie PTH w surowicy



W czasie badania *Arcidiacono 2023* nie odnotowano zmiany w stężeniu PTH. Nie podano jednak danych liczbowych. Natomiast w publikacji *Arcidiacono 2025* zaobserwowano wzrost stężenia PTH w surowicy względem wartości początkowej w kohorcie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie z wartości 29,5 ng/l do 37,3 ng/l. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie.

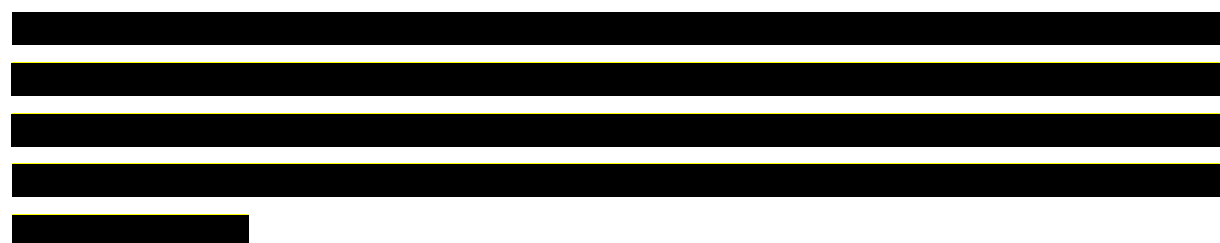
W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

| Badanie (publikacja) | OBS | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS |
|----------------------|-----|--------------------|---|-----------------|---|----|
|                      |     | Średnia (SE)       | N | Średnia (SE)    | N |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |
|                      |     |                    |   |                 |   |    |

\*mediana (IQR)

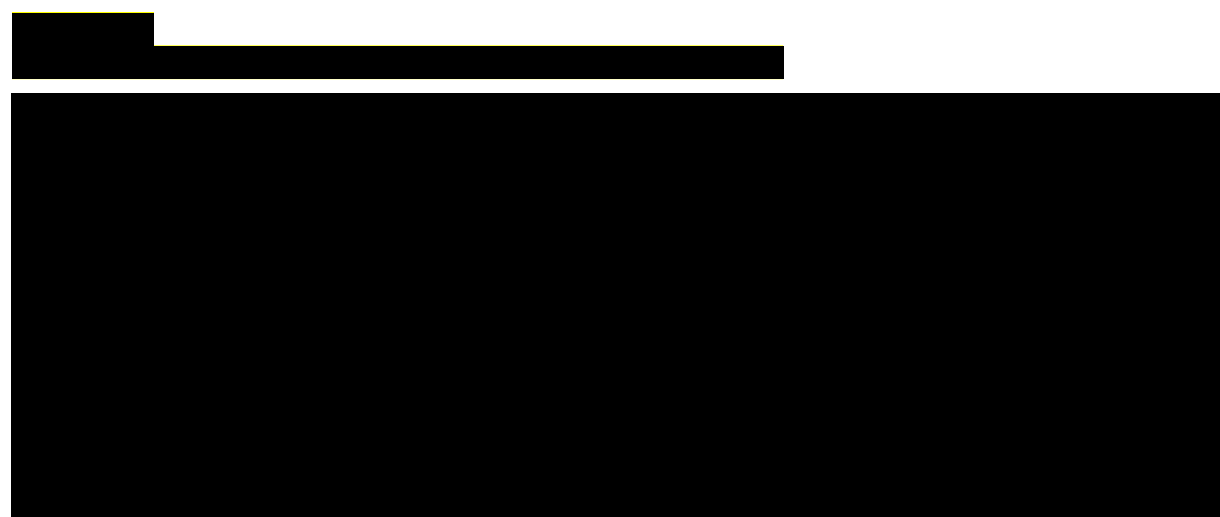


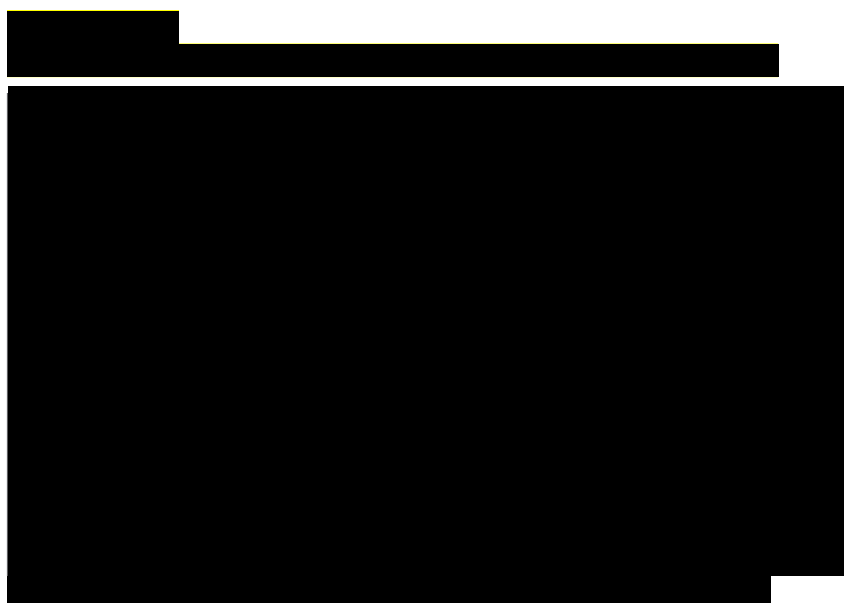
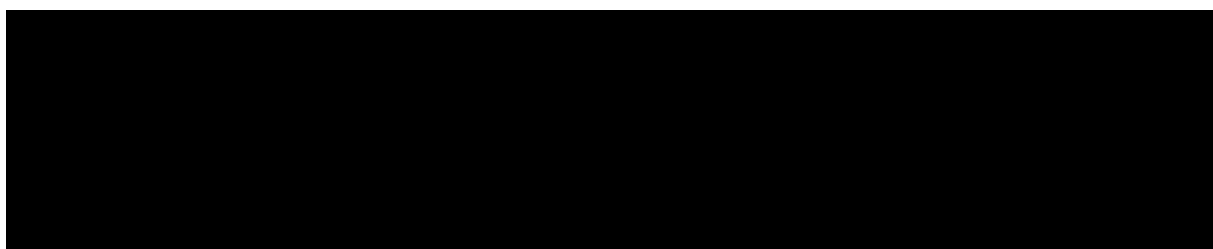
### 8.1.5. Stężenie wapnia w surowicy



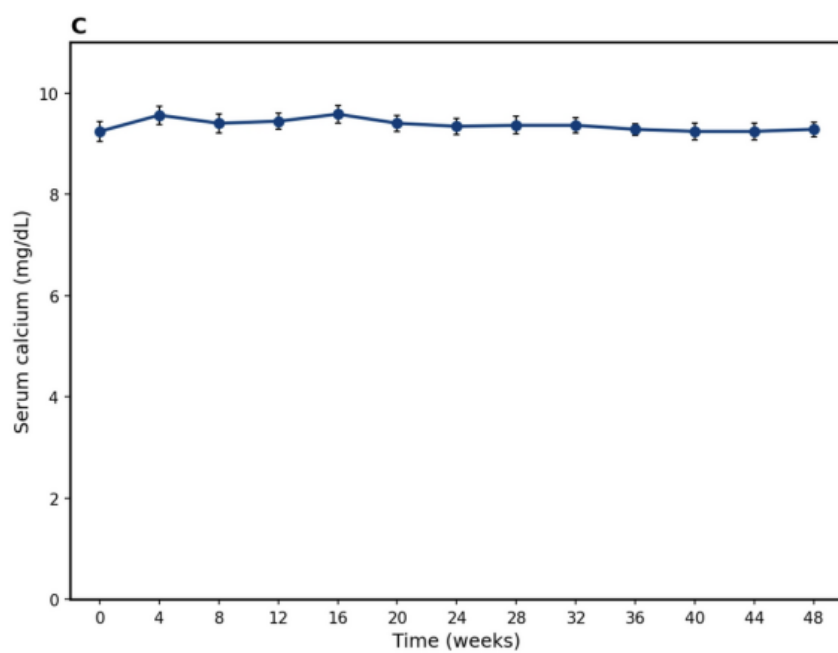
Dodatkowo w badaniu *Arcidiacono 2025* nie stwierdzono istotnej różnicy w zmianie stężenia wapnia w surowicy pomiędzy końcowymi punktami okresów obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.



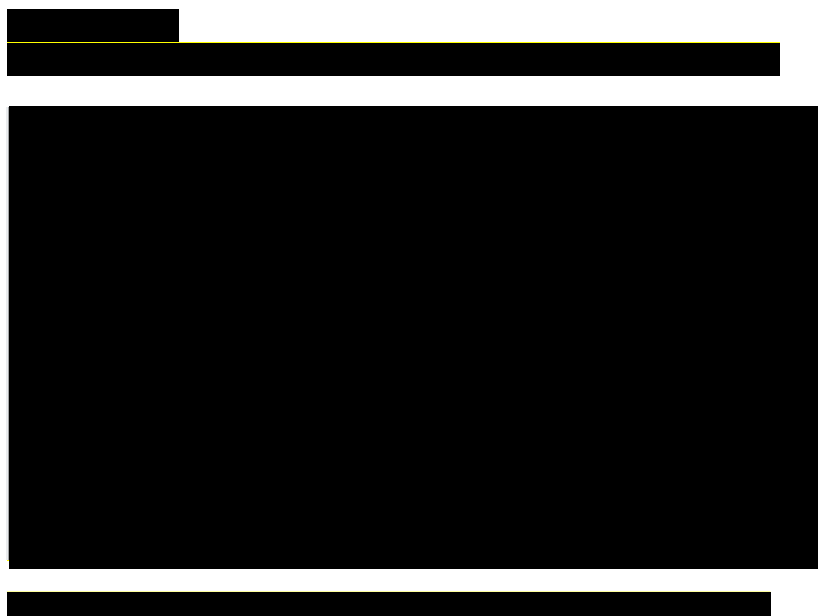


**Rysunek 37.**  
**Wpływ BUR na stężenie wapnia w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2025***

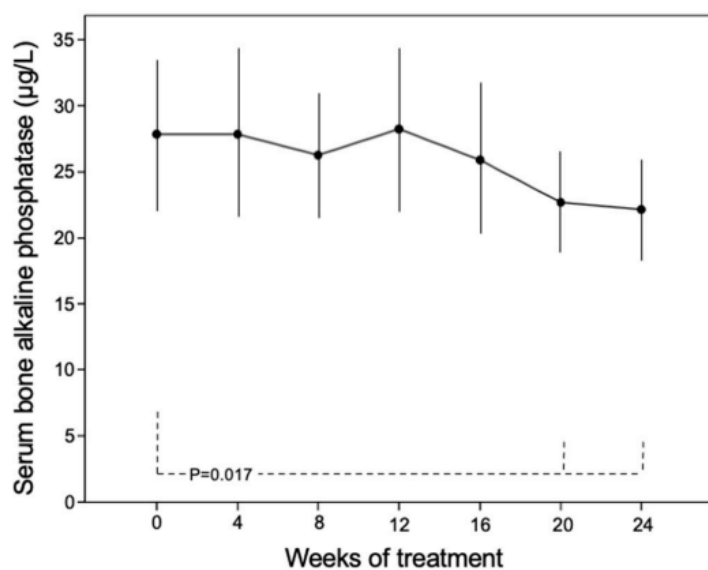


Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

\*mediana (IQR)

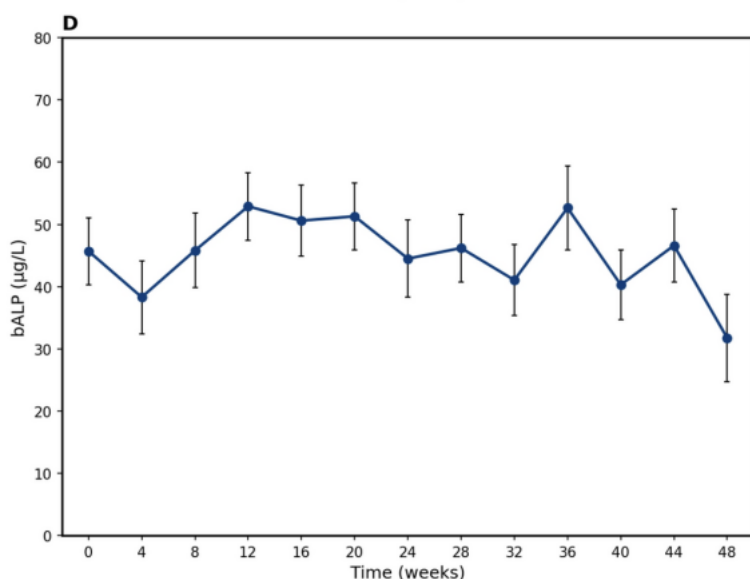


**Rysunek 39.**  
**Zmiana aktywności BALP w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2023***



Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

**Rysunek 40.**  
**Wpływ BUR na stężenie BALP w badaniu Arcidiacono 2025**



Źródło: badanie Arcidiacono 2025

### 8.2.2. Wskaźnik TmP/GFR

W czasie 6 miesięcy badania Arcidiacono 2023 odnotowano **istotny statystycznie** wzrost wskaźnika TmP/GFR w stosunku do wartości wyjściowej. W 6. miesiącu badania wynosił 0,54 mmol/l. Podobne wnioski, tzn. również około dwukrotny wzrost wartości wskaźnika TmP/GFR względem wartości początkowych, zaobserwowano po ok. 12 mies. obserwacji w publikacji Arcidiacono 2025 dla kohorty chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, jednakże nie określono istotności klinicznej tej zmiany.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

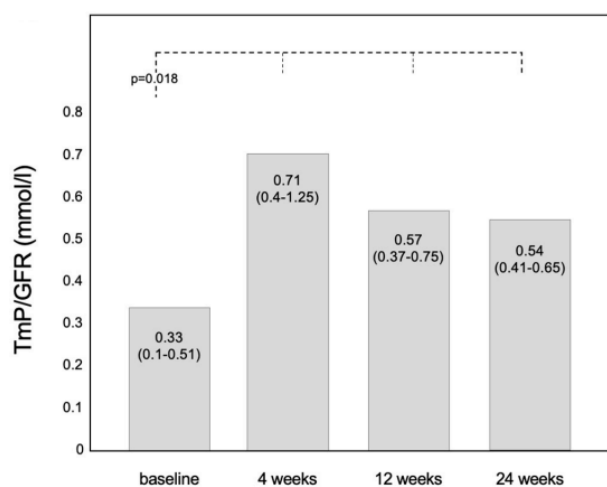
**Tabela 47.**  
**Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR**

| Badanie (publikacja)                                                                                | OBS          | Wartość początkowa |    | Wartość końcowa   |    | IS             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|----|-------------------|----|----------------|
|                                                                                                     |              | Średnia (zakres)   | N  | Średnia (zakres)  | N  |                |
| Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR [mmol/l]                                                          |              |                    |    |                   |    |                |
| Arcidiacono 2023                                                                                    | 6 mies.      | 0,33 (0,1; 0,51)   | 7  | 0,54 (0,41; 0,65) | 7  | TAK<br>p=0,018 |
| Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego [mg/dl] |              |                    |    |                   |    |                |
| Arcidiacono 2025                                                                                    | ok. 12 mies. | 0,9 (0,8; 1,1)*    | 11 | 1,8 (1,2; 2,5)    | 11 | b/d            |

\*IQR

#### Rysunek 41.

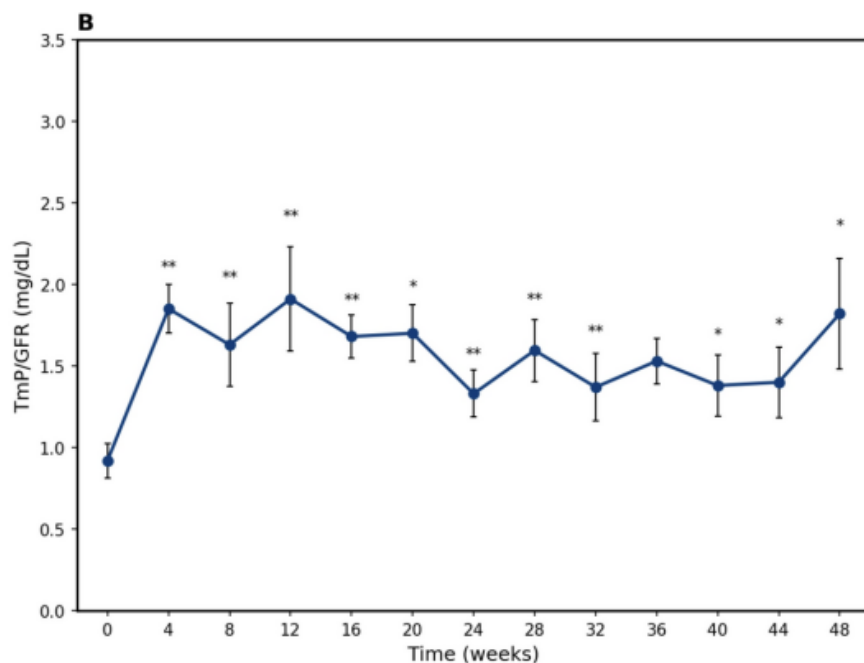
#### Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR w badaniu *Arcidiacono 2023*



Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

#### Rysunek 42.

#### Wpływ BUR na stężenie TmP/GFR



\*wartość  $p < 0,05$

\*\*wartość  $p < 0,01$

Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

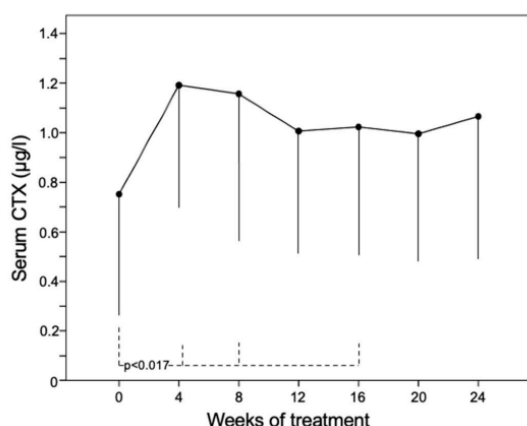
### 8.2.3. Stężenie CTx w surowicy

Podczas badania *Arcidiacono 2023* odnotowano wzrost stężenia CTx w stosunku do wartości wyjściowej, a do 16. tygodnia wzrost ten **był istotny statystycznie**<sup>17</sup>.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

#### Rysunek 43.

#### Zmiana stężenia CTx w surowicy w badaniu *Arcidiacono 2023*



Źródło: *Arcidiacono 2023*

### 8.3. Stężenie hemoglobiny w surowicy

W czasie badania *Arcidiacono 2023* nie odnotowano zmiany w stężeniu hemoglobiny. Nie podano danych liczbowych.

### 8.4. Gojenie złamań

W czasie badania *Krishna 2023* spośród 23 chorych, u których wykonano scyntygrafię kości u 2 (8,7%) chorych odnotowano wyleczenie złamania, natomiast u 3 (13,0%) chorych częściowe wygojenie złamania. U 2 (8,7%) chorych zaobserwowano wystąpienie nowych podejrzanych ognisk złamania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

<sup>17</sup> Brak szczegółowych danych którego okresu obserwacji dotyczy wartość p wskazana przez autorów badania

**Tabela 48.**
**Częstość występowania zmian widocznych podczas scyntygrafii w badaniu Krishna 2023**

| Badanie (publikacja)                         | OBS      | BUR      |     |
|----------------------------------------------|----------|----------|-----|
|                                              |          | n (%)    | N   |
| Wyleczenie złamania                          |          |          |     |
| ab. konf. Krishna 2023                       | 12 mies. | 2 (8,7)  | 23* |
| Częściowe wyleczenie złamania                |          |          |     |
| ab. konf. Krishna 2023                       | 12 mies. | 3 (13,0) | 23* |
| Obecność nowych podejrzanych ognisk złamania |          |          |     |
| ab. konf. Krishna 2023                       | 12 mies. | 2 (8,7)  | 23* |

\*liczba chorych, u których wykonano scyntygrafię kości

## 8.5. Wyniki testów sprawności fizycznej

### 8.5.1. Siła kończyn dolnych i siła uścisku dłoni

Zmiana maksymalnej siły kończyn dolnych po 6 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Orlando 2024*. Odnotowano, iż po 6 miesiącach leczenia BUR maksymalna siła kończyn dolnych wzrosła o 9% w stosunku do wartości wyjściowej.

Po pierwszych 6 miesiącach obserwacji odnotowano wzrost siły (o 5% w stosunku do wartości wyjściowej). Między 6. a 12. miesiącem obserwacji siła uścisku dłoni u chorych leczonych BUR wzrosła o 10%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**
**Zmiana maksymalnej siły kończyn dolnych i siły uścisku dłoni w badaniu Orlando 2024**

| Badanie<br>(publikacja)                                                       | OBS        | BUR        |    |         |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----|---------|
|                                                                               |            | Zmiana [%] | N  | IS      |
| Maksymalna siła kończyn dolnych [kw] – zmiana względem wartości wyjściowej    |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                               | 0-6 mies.  | 9          | 10 | p=0,049 |
| Maksymalna siła kończyn dolnych [kw] – zmiana względem wartości w 6. miesiącu |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                               | 6-12 mies. | b/d        | 5  | p=0,6   |
| Siła uścisku dłoni [kg] – zmiana względem wartości wyjściowej                 |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                               | 0-6 mies.  | 5          | 10 | p=0,074 |

| Badanie<br>(publikacja)                                          | OBS        | BUR        |   |         |
|------------------------------------------------------------------|------------|------------|---|---------|
|                                                                  |            | Zmiana [%] | N | IS      |
| Siła uścisku dłoni [kg] – zmiana względem wartości w 6. miesiącu |            |            |   |         |
| Orlando<br>2024                                                  | 6-12 mies. | 10         | 5 | p=0,023 |

## 8.5.2. Wynik testu 6MWT

### 8.5.2.1. Zmiana wyniku 6MWT

W badaniu *Orlando 2024* nie odnotowano istotnej różnicy w zmianie wyniku 6MWT względem wartości wyjściowej zarówno po 6, jak i 12 miesiącach obserwacji.

W czasie 12 miesięcy obserwacji w badaniu *Krishna 2023* **odnotowano natomiast istotną poprawę w wyniku 6MWT w stosunku do wartości wyjściowej** (p=0,048). Mediana zmiany wynosiła 38,2 metry.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 50.**

**Zmiana wyniku testu 6MWT w badaniu *Orlando 2024* i w badaniu *Krishna 2023***

| Badanie<br>(publikacja)                                            | OBS        | BUR    |    |                |
|--------------------------------------------------------------------|------------|--------|----|----------------|
|                                                                    |            | Zmiana | N  | IS             |
| Test 6MWT [m] – procentowa zmiana względem wartości początkowej    |            |        |    |                |
| Orlando 2024                                                       | 0-6 mies.  | b/d    | 10 | p=0,356        |
| Test 6MWT [m] – procentowa zmiana względem wartości w 6. miesiącu  |            |        |    |                |
| Orlando 2024                                                       | 6-12 mies. | b/d    | 5  | p=0,395        |
| Zmiana wyniku 6MWT względem wartości początkowej [metry] (mediana) |            |        |    |                |
| ab. konf. Krishna 2023                                             | 12 mies.   | 38,2   | 28 | TAK<br>p=0,048 |

### 8.5.2.1. Wynik 6MWT >MCID

W badaniu *Krishna 2023* oceniano również częstość występowania poprawy wyniku 6MWT powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie. Odnnotowano, iż w czasie roku obserwacji u 9 (32,1%) chorych osiągnęło wynik 6MWT >MCID, wynoszącej 80 metrów.

Szczegółowe dane podano poniżej.

**Tabela 51.**

**Częstość występowania poprawy wyniku 6MWT powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie w badaniu *Krishna 2023***

| Badanie (publikacja)         | OBS      | BUR      |    |
|------------------------------|----------|----------|----|
|                              |          | n (%)    | N  |
| Wynik 6MWT >MCID = 80 metrów |          |          |    |
| ab. konf. Krishna 2023       | 12 mies. | 9 (32,1) | 28 |

### 8.5.3. Wynik testu SPPB

W badaniu *Orlando 2024* po 6 miesiącach badania wynik testu SPPB wzrósł średnio o 1,2 punktu, przy czym czas potrzebny na ukończenie 4-metrowego testu prędkości chodu zmniejszył się o 19% w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast czas wstawania z pozycji siedzącej był podobny względem wartości wyjściowej.

W publikacji nie przedstawiono zmiany wyniku testu SPPB między 6. a 12. miesiącem badania. Odnotowano jedynie, iż różnica ta nie była znaczna, podobnie jak zmiana wyniku testu prędkości chodu na dystansie 4 metrów w tym samym okresie. Istotną różnicę odnotowano jednak w domenie dotyczącej czasu wstawania z pozycji siedzącej.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

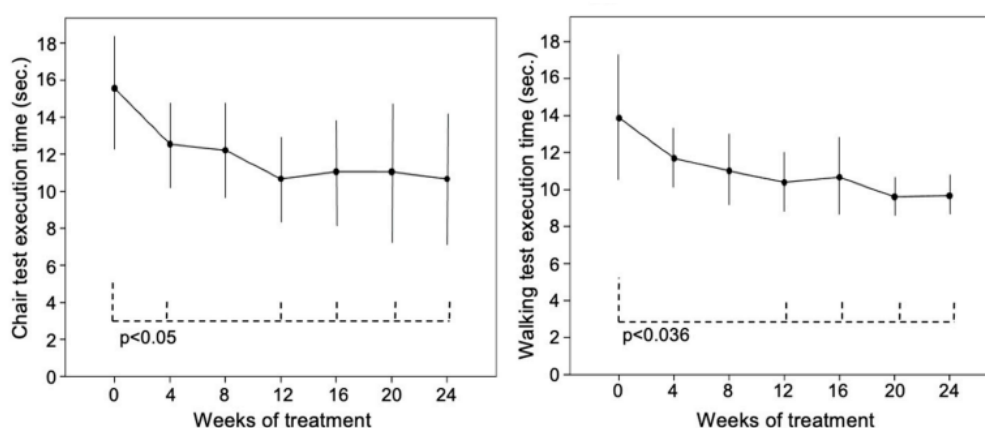
| Badanie<br>(publikacja)                                                                          | OBS        | BUR    |    |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|----|---------|
|                                                                                                  |            | Zmiana | N  | IS      |
| Test SPPB ogółem [pkt] – zmiana względem wartości wyjściowej                                     |            |        |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                                  | 0-6 mies.  | 1,2    | 10 | p=0,033 |
| Test SPPB ogółem [pkt] – zmiana względem wartości w 6. miesiącu                                  |            |        |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                                  | 6-12 mies. | b/d    | 5  | b/d     |
| Test SPPB – prędkości chodu na dystansie 4 m [s] – zmiana [%] względem wartości wyjściowej       |            |        |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                                  | 0-6 mies.  | -19    | 10 | p=0,006 |
| Test SPPB – prędkości chodu na dystansie 4 m [s] – zmiana [%] względem wartości w 6. miesiącu    |            |        |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                                  | 6-12 mies. | b/d    | 5  | p=0,233 |
| Test SPPB – czas wstawiania z pozycji siedzącej [s] – zmiana [%] względem wartości wyjściowej    |            |        |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                                  | 0-6 mies.  | b/d    | 10 | p=0,104 |
| Test SPPB – czas wstawiania z pozycji siedzącej [s] – zmiana [%] względem wartości w 6. miesiącu |            |        |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                                  | 6-12 mies. | b/d    | 5  | p=0,09  |

| Badanie<br>(publikacja)                                      | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS             |
|--------------------------------------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|----------------|
|                                                              |         | Średnia (SD)       | N | Średnia (SD)    | N |                |
| Zmiana wyniku testu wstawiania z pozycji siedzącej [sekunda] |         |                    |   |                 |   |                |
| <i>Arcidiacono<br/>2023</i>                                  | 6 mies. | 16 (3)             | 8 | 11 (4)          | 8 | TAK<br>p=0,025 |
| Zmiana wyniku testu chodzenia na 10 metrów [sekunda]         |         |                    |   |                 |   |                |

| Badanie (publikacja) | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS             |
|----------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|----------------|
|                      |         | Średnia (SD)       | N | Średnia (SD)    | N |                |
| Arcidiacono 2023     | 6 mies. | 14 (4)             | 8 | 10 (1)          | 8 | TAK<br>p=0,017 |

#### Rysunek 44.

#### Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu Arcidiacono 2023



Źródło: badanie Arcidiacono 2023

### 8.5.5. Prawidłowy wynik testu wstawania z pozycji siedzącej

Na początku badania prawidłowy wynik testu wstawania z pozycji siedzącej odnotowano u 2 z 8 chorych. W 6. miesiącu prawidłowy wynik zaobserwowano u 7 z 8 chorych. Co istotne, tylko 1 chory nie osiągnął prawidłowego wyniku ze względu na ciężką deformację nóg i kręgosłupa utrudniającą normalne poruszanie się.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 54.

#### Częstość występowania prawidłowego wyniku testu wstawania z pozycji siedzącej w badaniu Arcidiacono 2023

| Badanie (publikacja)                                 | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS            |
|------------------------------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|---------------|
|                                                      |         | n (%)              | N | n (%)           | N |               |
| Prawidłowy wynik testu wstawania z pozycji siedzącej |         |                    |   |                 |   |               |
| Arcidiacono 2023                                     | 6 mies. | 2 (25,0)*          | 8 | 7 (87,5)        | 8 | TAK<br>p=0,02 |

\*w publikacji przedstawiono wartość 38%. Nie odnaleziono źródła niespójności

### 8.5.6. Wynik kwestionariusza IPAQ

Po 6 miesiącach obserwacji w badaniu *Orlando 2024* odnotowano wzrost ogólnej aktywności fizycznej, jednak między 6. a 12. miesiącem aktywność ta nie uległa zmianie. Czas siedzenia nie uległ istotnej zmianie zarówno po 6 miesiącach, jak i między 6. a 12. miesiącem.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 55.**

**Zmiana czasu ogólnej aktywności fizycznej oraz czasu siedzenia w badaniu *Orlando 2024***

| Badanie<br>(publikacja)                                                                    | OBS        | BUR        |    |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----|---------|
|                                                                                            |            | Zmiana [%] | N  | IS      |
| Czas ogólnej aktywności fizycznej, MET [min/tyg.] – zmiana względem wartości wyjściowej    |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                            | 0-6 mies.  | 65         | 10 | p=0,046 |
| Czas ogólnej aktywności fizycznej, MET [min/tyg.] – zmiana względem wartości w 6. miesiącu |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                            | 6-12 mies. | b/d        | 5  | p=0,6   |
| Czas siedzenia [min/tyg.] – zmiana względem wartości wyjściowej                            |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                            | 0-6 mies.  | b/d        | 10 | p=0,312 |
| Czas siedzenia [min/tyg.] – zmiana względem wartości w 6. miesiącu                         |            |            |    |         |
| Orlando<br>2024                                                                            | 6-12 mies. | b/d        | 5  | p=0,422 |

### 8.5.7. Zmiana wyniku testu TUG

W badaniu *Krishna 2023* nie odnotowano istotnej poprawy względem wartości wyjściowej wyniku testu TUG w czasie 12 miesięcy obserwacji (p=0,1). Mediana zmiany wynosiła 0,8 sekundy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**

**Zmiana wyniku testu TUG względem wartości początkowej w badaniu *Krishna 2023***

| Badanie<br>(publikacja)                                   | OBS      | BUR     |    | IS           |
|-----------------------------------------------------------|----------|---------|----|--------------|
|                                                           |          | Mediana | N  |              |
| Zmiana wyniku TUG względem wartości początkowej [sekundy] |          |         |    |              |
| ab. konf. Krishna<br>2023                                 | 12 mies. | 0,8     | 28 | NIE<br>p=0,1 |

## 8.6. Wyniki zgłaszane przez chorych

[REDACTED]

Leczenie dorosłych chorych na XLH za pomocą BUR w rzeczywistej praktyce klinicznej wiązało się ze statystycznie i klinicznie istotną poprawą zgłaszanego przez chorych bólu, sztywności, funkcjonowania fizycznego i HRQL w czasie 12 miesięcy. Korzyści te występowały wraz z normalizacją i trwałą poprawą stężenia fosforanów w surowicy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 8.6.2. Wynik kwestionariusza BPI

W czasie 6 miesięcy badania odnotowano **istotne statystycznie** obniżenie wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w domenie bólu oraz życia kwestionariusza BPI.

Dodatkowo, zaobserwowano istotne zmniejszenie wyników w skali BPI: najgorszy ból, średni ból oraz wpływ bólu na funkcjonowanie. W przypadku najgorszego bólu mediana wyniku poprawiła się z 7,5 pkt w tyg. 0. do 5,5 pkt w tyg. 48 z medianą zmiany wynoszącą 29,1%. W przypadku średniego bólu oraz wpływu bólu na funkcjonowanie mediana zmiany również wykazała istotną poprawę odpowiednio o 26,8% i 11,8% od wartości początkowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie. W załączniku 20.3 przedstawiono dodatkowo wykresy dla zmiany wyników kwestionariusza BPI w badaniu *Arcidiacono 2025*.

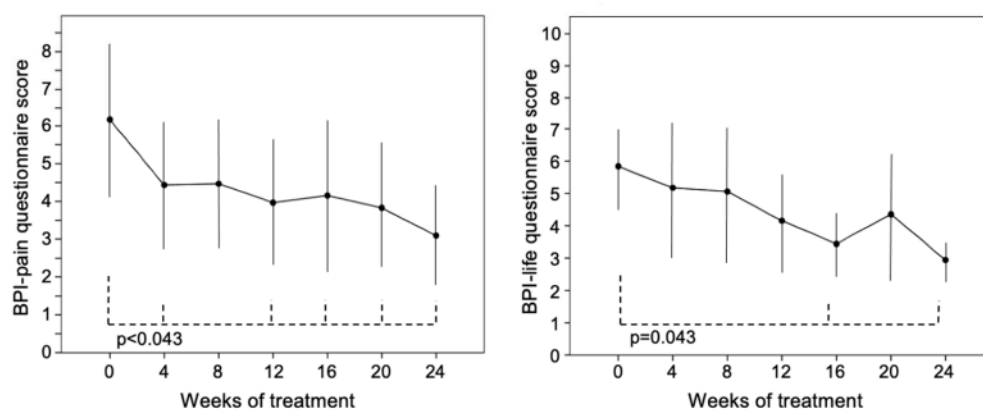
**Tabela 58.**  
**Zmiana wyniku kwestionariusza BPI w badaniu *Arcidiacono 2023***

| Badanie (publikacja)              | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS             |
|-----------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|----------------|
|                                   |         | Średnia (SD)       | N | Średnia (SD)    | N |                |
| Kwestionariusz BPI – domena bólu  |         |                    |   |                 |   |                |
| Arcidiacono 2023                  | 6 mies. | 6 (1,9)            | 7 | 3,1 (1,3)       | 7 | TAK<br>p=0,043 |
| Kwestionariusz BPI – domena życia |         |                    |   |                 |   |                |
| Arcidiacono 2023                  | 6 mies. | 5,8 (1,3)          | 7 | 2,9 (0,6)       | 7 | TAK<br>p=0,043 |

**Tabela 59.**  
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu BPI – domena bólu w badaniu *Arcidiacono 2025***

| Badanie (publikacja)                                                                                                               | OBS         | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | Zmiana (IQR) [%]  | IS         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|---|-----------------|---|-------------------|------------|
|                                                                                                                                    |             | Mediana (IQR)      | N | Mediana (IQR)   | N |                   |            |
| Zmiana w kwestionariuszu BPI – domena bólu: najgorszy ból – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego                |             |                    |   |                 |   |                   |            |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                   | ok.12 mies. | 7,5 (5,8; 8,6)     | 8 | 5,5 (4,4; 6,0)  | 8 | 29,1 (18,8; 47,0) | TAK p<0,01 |
| Zmiana w kwestionariuszu BPI – domena bólu: średni ból – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego                   |             |                    |   |                 |   |                   |            |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                   | ok.12 mies. | b/d                | 8 | b/d             | 8 | 26,8 (20,9; 50,0) | TAK p<0,01 |
| Zmiana w kwestionariuszu BPI – domena bólu: wpływ bólu na funkcjonowanie – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego |             |                    |   |                 |   |                   |            |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                   | ok.12 mies. | b/d                | 8 | b/d             | 8 | 11,8 (6,3; 41,0)  | TAK p=0,04 |

**Rysunek 46.**  
**Zmiana wyniku kwestionariusza BPI w badaniu *Arcidiacono 2023***



Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

### 8.6.3. Wynik kwestionariusza WOMAC



W badaniu *Arcidiacono 2025* wynik ogólny w kwestionariuszu WOMAC poprawił się z mediany równej 45,0 na początku badania do mediany 25,5 w tyg. 48. Mediana zmiany wyniku wyniosła 20%. Największa zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosiła 39,3% i została odnotowana w domenie bólu, natomiast w domenie sztywności i funkcjonowania fizycznego zmiany wynosiły odpowiednio 29,1% oraz 17,3%. Zmiany względem wartości początkowych zarówno w wyniku całkowitym jak i dla każdej z domen **były istotne statystycznie**.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej. W załączniku 20.3 przedstawiono dodatkowo wykresy dla wyników kwestionariusza WOMAC z badania *Arcidiacono 2025*.



**Tabela 61.**

**Zmiana wyniku w kwestionariuszu WOMAC w badaniu *Arcidiacono 2025***

| Badanie<br>(publikacja)                                                                                                          | OBS         | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa   |   | Zmiana<br>(IQR)<br>[%] | IS            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|---|-------------------|---|------------------------|---------------|
|                                                                                                                                  |             | Mediana (IQR)      | N | Mediana (IQR)     | N |                        |               |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – całkowity wynik – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie         |             |                    |   |                   |   |                        |               |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                 | ok.12 mies. | 45,0 (31,1; 72,2)  | 8 | 25,5 (21,4; 51,0) | 8 | 20,0<br>(10,5; 45,4)   | TAK<br>p=0,03 |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – ból – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie                     |             |                    |   |                   |   |                        |               |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                 | ok.12 mies. | 9,0 (6,4; 13,6)    | 8 | 4,5 (3,0; 9,1)    | 8 | 39,3<br>(16,7; 61,5)   | TAK<br>p=0,02 |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – sztywność – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie               |             |                    |   |                   |   |                        |               |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                 | ok.12 mies. | b/d                | 8 | b/d               | 8 | 29,1<br>(20,2; 59,7)   | TAK<br>p<0,01 |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – funkcjonowanie fizyczne – kohorta chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie |             |                    |   |                   |   |                        |               |
| Arcidiacono 2025                                                                                                                 | ok.12 mies. | b/d                | 8 | b/d               | 8 | 17,3<br>(7,1; 37,7)    | TAK<br>p=0,04 |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 8.6.4. Wynik kwestionariusza EQ-5D-5L

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na początku badania opisanego w *ab.konf Krishna 2023* odsetek chorych zgłaszających umiarkowane, ciężkie lub skrajne ograniczenia w wynikach kwestionariusza EQ-5D-5L wynosiła w poszczególnych domenach: 75,0% mobilność, 32,1% samoopieka, 60,7% wykonywanie codziennych czynności, 82,1% ból oraz 46,4% lęk. W badaniu oceniano odsetek

chorych, u których nastąpiła poprawa, brak zmian lub pogorszenie wyniku w poszczególnej domenie kwestionariusza EQ-5D-5L. Największy odsetek chorych, u których odnotowano poprawę w czasie 12 miesięcy badania w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano w domenie bólu oraz wykonywania codziennych czynności. Co istotne, we wszystkich domenach najniższy odsetek stanowili chorzy, u których odnotowano pogorszenie wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz wykresie.



### 8.6.5. Wynik kwestionariusza dotyczącego zmęczenia

W badaniu *Arcidiacono 2023* odnotowano **istotną statystycznie** poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach kwestionariusza dotyczącego zmęczenia w 8. oraz 16. tygodniu badania oraz co istotne, wyniki pozostały stabilne do końca badania.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz wykresie.

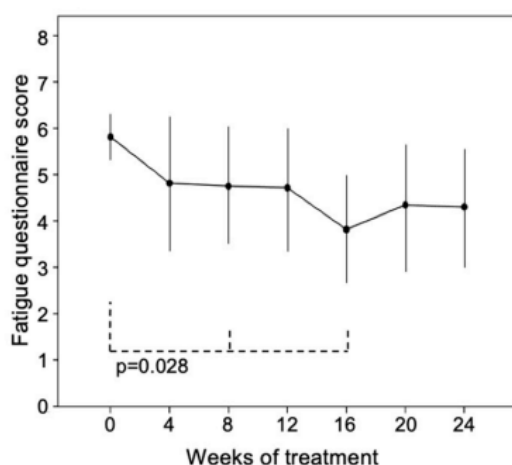
**Tabela 63.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza dotyczącego zmęczenia w badaniu *Arcidiacono 2023***

| Badanie (publikacja)                                | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS             |
|-----------------------------------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|----------------|
|                                                     |         | Średnia (SD)       | N | Średnia (SD)    | N |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza dotyczącego zmęczenia |         |                    |   |                 |   |                |
| Arcidiacono 2023                                    | 4 mies. | 5,8 (0,4)          | 7 | 3,7 (1,3)       | 7 | TAK<br>p=0,028 |

**Rysunek 49.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza dotyczącego zmęczenia w badaniu *Arcidiacono 2023***



Źródło: badanie *Arcidiacono 2023*

### 8.6.6. Wynik w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu

W badaniu *Krishna 2023* początkowy wynik w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu wynosił 55,11. Odnotowano wzrost wyniku do wartości 63,9 w stosunku do wartości wyjściowej w czasie 52 tygodni obserwacji. Zmiana wyniku względem wartości początkowych nie była jednak istotna statystycznie (p=0,056).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**
**Zmiana wyniku w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu w stosunku do wartości początkowej w badaniu *Krishna 2023***

| Badanie<br>(publikacja)                                                                       | OBS      | BUR                |    |                 |    |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|----|-----------------|----|----------------|
|                                                                                               |          | Wartość początkowa |    | Wartość końcowa |    | IS             |
|                                                                                               |          | Średnia (SD)*      | N  | Średnia (SD)*   | N  |                |
| Zmiana wyniku w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu w stosunku do wartości początkowej |          |                    |    |                 |    |                |
| ab. konf.<br>Krishna 2023                                                                     | 12 mies. | 55,11 (b/d)        | 28 | 63.9 (b/d)      | 28 | NIE<br>p=0,056 |

\*w abstrakcie nie wskazano dokładnie za pomocą jakiej miary (średnia czy mediana) przedstawiono wyniki

### 8.6.7. Wynik kwestionariusza HAQ

W kwestionariuszu HAQ wynik poprawił się z mediany 1,0 w tyg. 0 do wyniku 0,5 w tyg. 48. Mediana zmiany dla tej różnicy wynosiła 37,0%. Różnica była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane. Dodatkowo, w załączniku 20.3 przedstawiono na wykresach dane dla zmiany wyników zgłaszanych przez chorych na początku badania *Arcidiacono 2025* oraz po ok. 12 mies.

**Tabela 65.**
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ w badaniu *Arcidiacono 2025***

| Badanie (publikacja)                                                                                     | OBS         | BUR                |   |                 |   | Zmiana (IQR) [%]  | IS         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|---|-----------------|---|-------------------|------------|
|                                                                                                          |             | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   |                   |            |
|                                                                                                          |             | Mediana (IQR)      | N | Mediana (IQR)   | N |                   |            |
| Zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ – populacja chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie |             |                    |   |                 |   |                   |            |
| Arcidiacono 2025                                                                                         | ok.12 mies. | 1,0 (0,4; 1,4)     | 8 | 0,5 (0,2; 1,2)  | 8 | 37,0 (13,3; 52,5) | TAK p<0,01 |

### 8.6.8. Wynik kwestionariusza RAPID3

W kwestionariuszu RAPID3 domena funkcjonowania, bólu, globalnej oceny chorego oraz wynik ogólny wykazywały podobne trendy z istotną statystycznie redukcją oraz medianą procentowej poprawy wynoszącej odpowiednio 19,5%, 16,7%, 16,7% oraz 16,0%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane. Dodatkowo wykresy dla zmiany wyników zgłaszanych przez chorych na początku badania *Arcidiacono 2025* oraz po ok. 12 mies. obserwacji przedstawiono w załączniku 20.3.

**Tabela 66.**
**Zmiana wyniku w kwestionariuszu RAPID3 w badaniu *Arcidiacono 2025***

| Badanie<br>(publikacja)                                                                                                            | OBS            | BUR                |   |                 |   | Mediana<br>zmiany (IQR)<br>[%] | IS             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|---|-----------------|---|--------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                    |                | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   |                                |                |
|                                                                                                                                    |                | Mediana (IQR)      | N | Mediana (IQR)   | N |                                |                |
| Zmiana wyniku w kwestionariuszu RAPID3: domena funkcjonowania – populacja chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie |                |                    |   |                 |   |                                |                |
| Arcidiacono<br>2025                                                                                                                | ok.12<br>mies. | b/d                | 8 | b/d             | 8 | 19,5<br>(8,7; 36,8)            | TAK<br>p<0,01  |
| Zmiana wyniku w kwestionariuszu RAPID3: domena bólu – populacja chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie           |                |                    |   |                 |   |                                |                |
| Arcidiacono<br>2025                                                                                                                | ok.12<br>mies. | b/d                | 8 | b/d             | 8 | 16,7<br>(11,7; 37,5)           | TAK<br>p<0,001 |
| Zmiana wyniku w kwestionariuszu RAPID3: globalna ocena chorego– populacja chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie |                |                    |   |                 |   |                                |                |
| Arcidiacono<br>2025                                                                                                                | ok.12<br>mies. | b/d                | 8 | b/d             | 8 | 16,7<br>(13,2; 36,1)           | TAK<br>p<0,01  |
| Zmiana wyniku w kwestionariuszu RAPID3: wynik ogólny – populacja chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie          |                |                    |   |                 |   |                                |                |
| Arcidiacono<br>2025                                                                                                                | ok.12<br>mies. | b/d                | 8 | b/d             | 8 | 16,0<br>(11,6; 38,1)           | TAK<br>P<0,001 |

## 8.7. Stosowanie opioidów

W badaniu *Krishna 2023* na początku badania opioidy stosowało 14 (58,3%) spośród 24 chorych, u których oceniano status stosowania opioidów. W czasie 52 tygodni obserwacji 6 (42,9%) z 14 chorych zażywających opioidy w chwili rozpoczęcia badania zaprzestało ich stosowania ( $p=0,006$ ).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 67.**
**Częstość przerywania stosowania opioidów w badaniu *Krishna 2023***

| Badanie<br>(publikacja)                 | OBS      | BUR      |     | IS             |
|-----------------------------------------|----------|----------|-----|----------------|
|                                         |          | n (%)    | N   |                |
| Częstość przerwania stosowania opioidów |          |          |     |                |
| ab. konf.<br>Krishna 2023               | 12 mies. | 6 (42,9) | 14* | TAK<br>p=0,006 |

\*liczba chorych stosujących opioidy w chwili rozpoczęcia badania

## 8.8. Indeks masy mięśni szkieletowych (SMI)

W czasie 6 miesięcy badania *Arcidiacono 2023* nie stwierdzono istotnej zmiany w indeksie masy mięśni szkieletowych w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 68.**

**Zmiana indeksu masy mięśni szkieletowych w badaniu *Arcidiacono 2023***

| Badanie<br>(publikacja) | OBS     | Wartość początkowa |   | Wartość końcowa |   | IS            |
|-------------------------|---------|--------------------|---|-----------------|---|---------------|
|                         |         | Średnia (SD)       | N | Średnia (SD)    | N |               |
| Zmiana wyniku SMI       |         |                    |   |                 |   |               |
| Arcidiacono<br>2023     | 6 mies. | 9,2* (1,3)         | 8 | 8,5 (1,5)       | 8 | NIE<br>p=0,31 |

\*w publikacji podano również wartość 9,1

## 9. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w porównaniu z PLC w badaniu randomizowanym

Na podstawie randomizowanego badania CL303 w populacji dorosłych chorych na XLH przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa burosumabu względem PLC.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ocena zwapnienia serca i nefrokalcynozy

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 9.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Większość chorych w obydwu grupach terapeutycznych doświadczyła  $\geq 1$  TEAE. Częstość występowania TEAE wyniosła 94,1% w grupie BUR oraz 92,4% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość zdarzeń określono jako zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

W badaniu nie wystąpił żaden przypadek TEAE prowadzącego do zgonu, TEAE prowadzącego do przerwania leczenia oraz TEAE prowadzącego do redukcji dawki.

Ciężkie TEAE wystąpiły u 2,9% chorych w grupie BUR oraz 3,0% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Żadne z ciężkich TEAE nie zostało określone jako związane z leczeniem

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 69.**  
**Profil bezpieczeństwa w badaniu CL303**

| Badanie<br>(publikacja)                                                          | OBS     | Punkt końcowy                                         | BUR          |    | PLC       |    | OR (95% CI)               | RD (95% CI)         | IS  |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|--------------|----|-----------|----|---------------------------|---------------------|-----|
|                                                                                  |         |                                                       | n (%)        | N  | n (%)     | N  |                           |                     |     |
| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia                              |         |                                                       |              |    |           |    |                           |                     |     |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                                          | 24 tyg. | TEAE ogółem                                           | 64<br>(94,1) | 68 | 61 (92,4) | 66 | 1,31 (0,34; 5,11)         | 0,02 (-0,07; 0,10)  | NIE |
| CL303<br>(Portale 2019)                                                          |         | TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia                    | 8 (11,8)     | 68 | 9 (13,6)  | 66 | 0,84 (0,30; 2,34)         | -0,02 (-0,13; 0,09) | NIE |
| CL303<br>(Portale 2019)                                                          |         | TEAE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu      | 0 (0,0)      | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                                          |         | TEAE prowadzące do przerwania leczenia                | 0 (0,0)      | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                                          |         | TEAE prowadzące do zgonu                              | 0 (0,0)      | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                                          |         | Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki    | 0 (0,0)      | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |
| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem         |         |                                                       |              |    |           |    |                           |                     |     |
| CL303<br>(Portale 2019)                                                          | 24 tyg. | TEAE związane z leczeniem ogółem <sup>b</sup>         | 30<br>(44,1) | 68 | 26 (39,4) | 66 | 1,21 (0,61; 2,42)         | 0,05 (-0,12; 0,21)  | NIE |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia                      |         |                                                       |              |    |           |    |                           |                     |     |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                                          | 24 tyg. | Ciężkie TEAE ogółem <sup>a</sup>                      | 2 (2,9)      | 68 | 2 (3,0)   | 66 | 0,97 (0,13; 7,09)         | -0,00 (-0,06; 0,06) | NIE |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem |         |                                                       |              |    |           |    |                           |                     |     |
| CL303<br>(Portale 2019)                                                          | 24 tyg. | Ciężkie TEAE związane z leczeniem ogółem <sup>b</sup> | 0 (0,0)      | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |

<sup>a</sup> żadne ze zdarzeń nie zostało określone jako związane z leczeniem

<sup>b</sup> sklasyfikowane przez badacza jako prawdopodobnie lub niewątpliwie związane z leczeniem

## 9.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu CL303 oceniano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI), które określono w protokole badania na podstawie znanych informacji dot. profilu bezpieczeństwa BUR. AESI obejmowały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hipofosfatemię, mineralizację ektopową i zespół niespokojnych nóg. Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania AESI należą do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE).

Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia i nadwrażliwości była zbliżona w obydwu grupach, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u ok. 12% chorych w każdej grupie, a nadwrażliwość u ok. 6% chorych w każdej grupie.

Hipofosfatemia wystąpiła u ok. 6% chorych w grupie BUR, a w grupie PLC nie odnotowano żadnego przypadku hipofosfatemii. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, a wszystkie przypadki hipofosfatemii w grupie BUR określone jako zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia. Zespół niespokojnych nóg wystąpił u ok. 12% chorych w grupie BUR oraz u ok. 8% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Z kolei mineralizacja ektopowa nie wystąpiła u żadnego chorego w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 70.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w badaniu CL303**

| Badanie                                            | OBS     | Punkt końcowy                         | BUR      |    | PLC                  |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)      | IS  |
|----------------------------------------------------|---------|---------------------------------------|----------|----|----------------------|----|---------------------------|---------------------|-----|
|                                                    |         |                                       | n (%)    | N  | n (%)                | N  |                           |                     |     |
| Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania |         |                                       |          |    |                      |    |                           |                     |     |
| CL303<br>(Insogna 2018)                            | 24 tyg. | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia       | 8 (11,8) | 68 | 8 (12,1)             | 66 | 0,97 (0,34; 2,75)         | -0,00 (-0,11; 0,11) | NIE |
|                                                    |         | Nadwrażliwość                         | 4 (5,9)  | 68 | 4 (6,1)              | 66 | 0,97 (0,23; 4,05)         | -0,00 (-0,08; 0,08) | NIE |
|                                                    |         | Hiperfosfatemia <sup>a</sup>          | 4 (5,9)  | 68 | 0 (0,0)              | 66 | 7,51 (1,03; 54,53)        | 0,06 (-0,00; 0,12)  | NIE |
|                                                    |         | Zespół niespokojnych nóg <sup>b</sup> | 8 (11,8) | 68 | 5 (7,6) <sup>c</sup> | 66 | 1,63 (0,50; 5,26)         | 0,04 (-0,06; 0,14)  | NIE |
|                                                    |         | Mineralizacja ektopowa                | 0 (0,0)  | 68 | 0 (0,0)              | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |

<sup>a</sup> wszystkie zdarzenia określono jako zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia

<sup>b</sup> zespół niespokojnych nóg oceniany w ramach AESI obejmował następujące zdarzenia: zespół niespokojnych nóg, akatyzja, mrowienie, dyskomfort kończyn, skurcze mięśni, ból nerwowo-mięśniowy, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój lub zaburzenia czucia

<sup>c</sup> W opisie wyników przedstawiono wartość 4. Przyczyna rozbieżności nie jest znana.

### 9.3. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu CL303 najczęściej występujące TEAE w grupie BUR obejmowały: zapalenie nosogardzieli, ropień zęba oraz ból pleców. Częstość występowania tych zdarzeń wyniosła w grupie BUR vs PLC kolejno: ok. 13% vs ok. 9% (zapalenie nosogardzieli), ok. 13% vs ok. 8% (ropień zęba) oraz ok. 15% vs 9% (ból pleców). Różnica między grupami dla ww. zdarzeń nie była istotna statystycznie.

Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku bólu jamy ustnej i gardła, bólu stawów i zaparcia. Ból jamy ustnej i gardła oraz ból stawów występowały częściej w grupie PLC niż w grupie BUR (10,6% vs 1,5% dla bólu jamy ustnej i gardła; 24,2% vs 8,8% dla bólu stawów). Z kolei zaparcia występowały częściej w grupie BUR niż PLC (8,8% vs 0,0%).

Szczegółowe wyniki przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 71.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu CL303**

| Badanie                                                        | OBS     | Punkt końcowy                      | BUR                    |    | PLC     |    | OR<br>(95% CI)      | RD<br>(95% CI)      | NNT/NNH<br>(95% CI) | IS  |
|----------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------|----|---------|----|---------------------|---------------------|---------------------|-----|
|                                                                |         |                                    | n (%)                  | N  | n (%)   | N  |                     |                     |                     |     |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             |         |                                    |                        |    |         |    |                     |                     |                     |     |
| CL303 (Insogna 2018)                                           | 24 tyg. | Zapalenie nosogardzieli            | 9 (13,2)               | 68 | 6 (9,1) | 66 | 1,53 (0,51; 4,55)   | 0,04 (-0,06; 0,15)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Insogna 2018)                                           |         | Ropień zęba                        | 9 (13,2)               | 68 | 5 (7,6) | 66 | 1,86 (0,59; 5,88)   | 0,06 (-0,05; 0,16)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                                           |         | Zakażenia górnych dróg oddechowych | 4 (5,9)                | 68 | 6 (9,1) | 66 | 0,63 (0,17; 2,32)   | -0,03 (-0,12; 0,06) | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                                           |         | Grypa                              | 3 (4,4)                | 68 | 3 (4,5) | 66 | 0,97 (0,19; 4,98)   | -0,00 (-0,07; 0,07) | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia psychiczne                                          |         |                                    |                        |    |         |    |                     |                     |                     |     |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 24 tyg. | Depresja                           | 2 (2,9)                | 68 | 1 (1,5) | 66 | 1,97 (0,17; 22,26)  | 0,01 (-0,04; 0,06)  | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |         |                                    |                        |    |         |    |                     |                     |                     |     |
| CL303 (Insogna 2018)                                           | 24 tyg. | Ból głowy                          | 8 (11,8) <sup>18</sup> | 68 | 5 (7,6) | 66 | 1,63 (0,50; 5,26)   | 0,04 (-0,06; 0,14)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Insogna 2018)                                           |         | Zawroty głowy                      | 7 (10,3)               | 68 | 4 (6,1) | 66 | 1,78 (0,50; 6,39)   | 0,04 (-0,05; 0,13)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                                           |         | Zespół niespokojnych nóg           | 8 (11,8)               | 68 | 4 (6,1) | 66 | 2,07 (0,59; 7,23)   | 0,06 (-0,04; 0,15)  | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |         |                                    |                        |    |         |    |                     |                     |                     |     |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 24 tyg. | Nadciśnienie                       | 2 (2,9)                | 68 | 2 (3,0) | 66 | 0,97 (0,13; 7,09)   | -0,00 (-0,06; 0,06) | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                                           |         | Uderzenia gorąca                   | 1 (1,5)                | 68 | 0 (0,0) | 66 | 7,17 (0,14; 361,75) | 0,01 (-0,03; 0,05)  | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |         |                                    |                        |    |         |    |                     |                     |                     |     |

<sup>18</sup> W publikacji *Portale 2019* określono, że ból głowy wystąpił u 9 chorych w grupie BUR. Przyczyna rozbieżności nie jest znana.

| Badanie                                           | OBS     | Punkt końcowy             | BUR       |    | PLC       |    | OR<br>(95% CI)      | RD<br>(95% CI)       | NNT/NNH<br>(95% CI) | IS  |
|---------------------------------------------------|---------|---------------------------|-----------|----|-----------|----|---------------------|----------------------|---------------------|-----|
|                                                   |         |                           | n (%)     | N  | n (%)     | N  |                     |                      |                     |     |
| CL303 (Insogna 2018)                              | 24 tyg. | Ból jamy ustnej i gardła  | 1 (1,5)   | 68 | 7 (10,6)  | 66 | 0,13 (0,02; 1,05)   | -0,09 (-0,17; -0,01) | NNT=12<br>(6; 100)  | TAK |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Kaszel                    | 3 (4,4)   | 68 | 3 (4,5)   | 66 | 0,97 (0,19; 4,98)   | -0,00 (-0,07; 0,07)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Nieżyt nosa               | 4 (5,9)   | 68 | 3 (4,5)   | 66 | 1,31 (0,28; 6,10)   | 0,01 (-0,06; 0,09)   | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        |         |                           |           |    |           |    |                     |                      |                     |     |
| CL303 (Insogna 2018)                              | 24 tyg. | Nudności                  | 7 (10,3)  | 68 | 6 (9,1)   | 66 | 1,15 (0,36; 3,61)   | 0,01 (-0,09; 0,11)   | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Biegunka                  | 5 (7,4)   | 68 | 5 (7,6)   | 66 | 0,97 (0,27; 3,51)   | -0,00 (-0,09; 0,09)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Zaparcia                  | 6 (8,8)   | 68 | 0 (0,0)   | 66 | 7,75 (1,52; 39,61)  | 0,09 (0,02; 0,16)    | NNH=11<br>(6; 50)   | TAK |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |         |                           |           |    |           |    |                     |                      |                     |     |
| CL303 (Insogna 2018)                              | 24 tyg. | Ból pleców                | 10 (14,7) | 68 | 6 (9,1)   | 66 | 1,72 (0,59; 5,05)   | 0,06 (-0,05; 0,17)   | n/d                 | NIE |
|                                                   |         | Ból stawów                | 6 (8,8)   | 68 | 16 (24,2) | 66 | 0,30 (0,11; 0,83)   | -0,15 (-0,28; -0,03) | NNT=7<br>(4; 34)    | TAK |
|                                                   |         | Ból kończyn               | 5 (7,4)   | 68 | 10 (15,2) | 66 | 0,44 (0,14; 1,38)   | -0,08 (-0,18; 0,03)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Ból mięśniowo-szkieletowy | 2 (2,9)   | 68 | 4 (6,1)   | 66 | 0,47 (0,08; 2,66)   | -0,03 (-0,10; 0,04)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Ból zęba                  | 3 (4,4)   | 68 | 1 (1,5)   | 66 | 3,00 (0,30; 29,60)  | 0,03 (-0,03; 0,09)   | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Ból mięśni                | 3 (4,4)   | 68 | 1 (1,5)   | 66 | 3,00 (0,30; 29,60)  | 0,03 (-0,03; 0,09)   | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Skurcze mięśni            | 5 (7,4)   | 68 | 2 (3,0)   | 66 | 2,54 (0,48; 13,58)  | 0,04 (-0,03; 0,12)   | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                              |         | Ból kości                 | 1 (1,5)   | 68 | 5 (7,6)   | 66 | 0,18 (0,02; 1,60)   | -0,06 (-0,13; 0,01)  | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |         |                           |           |    |           |    |                     |                      |                     |     |
| CL303 (Portale 2019)                              | 24 tyg. | Świąd                     | 1 (1,5)   | 68 | 0 (0,0)   | 66 | 7,17 (0,14; 361,75) | 0,01 (-0,03; 0,05)   | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych       |         |                           |           |    |           |    |                     |                      |                     |     |
| CL303 (Portale 2019)                              | 24 tyg. | Niedobór witaminy D       | 5 (7,4)   | 68 | 3 (4,5)   | 66 | 1,67 (0,38; 7,27)   | 0,03 (-0,05; 0,11)   | n/d                 | NIE |

| Badanie                                     | OBS     | Punkt końcowy                                 | BUR     |    | PLC     |    | OR<br>(95% CI)             | RD<br>(95% CI)      | NNT/NNH<br>(95% CI) | IS  |
|---------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|---------|----|---------|----|----------------------------|---------------------|---------------------|-----|
|                                             |         |                                               | n (%)   | N  | n (%)   | N  |                            |                     |                     |     |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Zwiększony poziom PTH we krwi                 | 4 (5,9) | 68 | 1 (1,5) | 66 | 4,06 (0,44; 37,34)         | 0,04 (-0,02; 0,11)  | n/d                 | NIE |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |         |                                               |         |    |         |    |                            |                     |                     |     |
| CL303 (Portale 2019)                        | 24 tyg. | Zmęczenie                                     | 6 (8,8) | 68 | 6 (9,1) | 66 | 0,97 (0,30; 3,17)          | -0,00 (-0,10; 0,09) | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Ból                                           | 5 (7,4) | 68 | 5 (7,6) | 66 | 0,97 (0,27; 3,51)          | -0,00 (-0,09; 0,09) | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia               | 2 (2,9) | 68 | 2 (3,0) | 66 | 0,97 (0,13; 7,09)          | -0,00 (-0,06; 0,06) | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Ból związany z wykonaniem procedur medycznych | 4 (5,9) | 68 | 0 (0,0) | 66 | 7,51 (1,03; 54,53)         | 0,06 (-0,00; 0,12)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Rumień w miejscu wstrzyknięcia                | 3 (4,4) | 68 | 2 (3,0) | 66 | 1,48 (0,24; 9,14)          | 0,01 (-0,05; 0,08)  | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Astenia                                       | 2 (2,9) | 68 | 2 (3,0) | 66 | 0,97 (0,13; 7,09)          | -0,00 (-0,06; 0,06) | n/d                 | NIE |
| CL303 (Portale 2019)                        |         | Upadek                                        | 0 (0,0) | 68 | 0 (0,0) | 66 | Nieemożliwe do oszacowania | 0,00 (-0,03; 0,03)  | n/d                 | NIE |

---

## 9.4. Ocena zwapnienia serca i nefrokalcynozy

Na podstawie USG nerek lub echokardiografii nie stwierdzono klinicznie istotnej mineralizacji ektopowej nerek lub serca.

Żaden z 1-punktowych wzrostów wyniku w ocenie nefrokalcynozy nie był związany ze zdarzeniem niepożądanym, zwiększeniem wapnia w moczu lub jakąkolwiek klinicznie istotną zmianą iPTH czy pogorszeniem czynności nerek.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

---

**Tabela 72.**

**Zmiana punktacji w ocenie nefrokalcynozy w oparciu o USG nerek w badaniu CL303**

| Badanie                                                        | OBS     | Punkt końcowy      | BUR       |    | PLC       |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)      | IS  |
|----------------------------------------------------------------|---------|--------------------|-----------|----|-----------|----|---------------------------|---------------------|-----|
|                                                                |         |                    | n (%)     | N  | n (%)     | N  |                           |                     |     |
| Zmiana punktacji w ocenie nefrokalcynozy w oparciu o USG nerek |         |                    |           |    |           |    |                           |                     |     |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                        | 24 tyg. | Wzrost o 1 pkt.    | 11 (16,2) | 68 | 12 (18,2) | 66 | 0,87 (0,35; 2,13)         | -0,02 (-0,15; 0,11) | NIE |
|                                                                |         | Wzrost o >1 pkt.   | 0 (0,0)   | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |
|                                                                |         | Redukcja o 1 pkt.  | 4 (5,9)   | 68 | 4 (6,1)   | 66 | 0,97 (0,23; 4,05)         | -0,00 (-0,08; 0,08) | NIE |
|                                                                |         | Redukcja o >1 pkt. | 0 (0,0)   | 68 | 0 (0,0)   | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)  | NIE |

**Tabela 73.**

**Zmiana punktacji w echokardiograficznej ocenie zwapnienia serca w badaniu CL303**

| Badanie                                                         | OBS     | Punkt końcowy      | BUR     |    | PLC      |    | OR<br>(95% CI)            | RD<br>(95% CI)       | NNT<br>(95% CI) | IS  |
|-----------------------------------------------------------------|---------|--------------------|---------|----|----------|----|---------------------------|----------------------|-----------------|-----|
|                                                                 |         |                    | n (%)   | N  | n (%)    | N  |                           |                      |                 |     |
| Zmiana punktacji w echokardiograficznej ocenie zwapnienia serca |         |                    |         |    |          |    |                           |                      |                 |     |
| CL303<br>(Insogna 2018)                                         | 24 tyg. | Wzrost o 1 pkt.    | 1 (1,5) | 68 | 7 (10,6) | 66 | 0,13 (0,02; 1,05)         | -0,09 (-0,17; -0,01) | 12 (6; 100)     | TAK |
|                                                                 |         | Wzrost o >1 pkt.   | 0 (0,0) | 68 | 0 (0,0)  | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)   | n/d             | NIE |
|                                                                 |         | Redukcja o 1 pkt.  | 3 (4,4) | 68 | 1 (1,5)  | 66 | 3,00 (0,30; 29,60)        | 0,03 (-0,03; 0,09)   | n/d             | NIE |
|                                                                 |         | Redukcja o >1 pkt. | 0 (0,0) | 68 | 0 (0,0)  | 66 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,03; 0,03)   | n/d             | NIE |

## 10. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w przedłużeniu badania randomizowanego

Ocenę bezpieczeństwa na podstawie przedłużenia badania CL303 przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ocena nefrokalcynozy;

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 10.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Wszyscy chorzy w grupie BUR → BUR doświadczyli  $\geq 1$  TEAE, w tym u ok. 22% zdarzenie miało 3. lub 4. stopień nasilenia. TEAE związane z leczeniem wystąpiły u ogółem ok. 62% chorych, a ciężkie TEAE u ok. 10% chorych.

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego TEAE związanego z leczeniem, TEAE prowadzącego do zakończenia udziału w badaniu, TEAE prowadzącego do przerwania leczenia czy TEAE prowadzącego do zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 74.**  
**Profil bezpieczeństwa w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie<br>(publikacja)                                                  | OBS     | Punkt końcowy                                    | BUR → BUR  |    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------|------------|----|
|                                                                          |         |                                                  | n (%)      | N  |
| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia                      |         |                                                  |            |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                     | 48 tyg. | TEAE ogółem                                      | 68 (100,0) | 68 |
|                                                                          |         | TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia               | 15 (22,1)  | 68 |
|                                                                          |         | TEAE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu | 0 (0,0)    | 68 |
|                                                                          |         | TEAE prowadzące do przerwania leczenia           | 0 (0,0)    | 68 |
|                                                                          |         | TEAE prowadzące do zgonu                         | 0 (0,0)    | 68 |
| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem |         |                                                  |            |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                     | 48 tyg. | TEAE związane z leczeniem ogółem <sup>a</sup>    | 42 (61,8)  | 68 |

| Badanie<br>(publikacja)                                                          | OBS     | Punkt końcowy                                         | BUR → BUR |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                                  |         |                                                       | n (%)     | N  |
| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia                              |         |                                                       |           |    |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia                      |         |                                                       |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                             | 48 tyg. | Ciężkie TEAE ogółem                                   | 7 (10,3)  | 68 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem |         |                                                       |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                                             | 48 tyg. | Ciężkie TEAE związane z leczeniem ogółem <sup>a</sup> | 0 (0,0)   | 68 |

<sup>a</sup> sklasyfikowane przez badacza jako prawdopodobnie lub niewątpliwie związane z leczeniem

## 10.2. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Najczęściej występujące TEAE w grupie BUR → BUR obejmowały zapalenie nosogardzieli (29,4%), ból głowy (ok. 27%), ból stawów (25%), ropień zęba (ok. 22%) oraz zmęczenie (ok. 18%).

Szczegółowe wyniki przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 75.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu CL303**

| Badanie                            | OBS     | Punkt końcowy                                 | BUR → BUR |    |
|------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-----------|----|
|                                    |         |                                               | n (%)     | N  |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)               | 48 tyg. | Zapalenie nosogardzieli                       | 20 (29,4) | 68 |
|                                    |         | Ropień zęba                                   | 15 (22,1) | 68 |
|                                    |         | Zakażenia górnych dróg oddechowych            | 8 (11,8)  | 68 |
|                                    |         | Grypa                                         | 6 (8,8)   | 68 |
| Zaburzenia psychiczne              |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)               | 48 tyg. | Depresja                                      | 7 (10,3)  | 68 |
| Zaburzenia układu nerwowego        |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)               | 48 tyg. | Ból głowy                                     | 18 (26,5) | 68 |
|                                    |         | Zespół niespokojnych nóg                      | 9 (13,2)  | 68 |
|                                    |         | Zespół niespokojnych nóg – AESI <sup>19</sup> | 10 (14,7) | 68 |
|                                    |         | Zawroty głowy                                 | 8 (11,8)  | 68 |
| Zaburzenia naczyniowe              |         |                                               |           |    |

<sup>19</sup> Zespół niespokojnych nóg oceniany w ramach AESI obejmował następujące zdarzenia: zespół niespokojnych nóg, akatyzja, mrowienie, dyskomfort kończyn, skurcze mięśni, ból nerwowo-mięśniowy, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój lub zaburzenia czucia

| Badanie                                                        | OBS     | Punkt końcowy                                 | BUR → BUR |    |
|----------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                |         |                                               | n (%)     | N  |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Nadciśnienie                                  | 4 (5,9)   | 68 |
|                                                                |         | Uderzenia gorąca                              | 4 (5,9)   | 68 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Kaszel                                        | 6 (8,8)   | 68 |
|                                                                |         | Nieżyt nosa                                   | 4 (5,9)   | 68 |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Biegunka                                      | 9 (13,2)  | 68 |
|                                                                |         | Nudności                                      | 8 (11,8)  | 68 |
|                                                                |         | Zaparcia                                      | 6 (8,8)   | 68 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Ból stawów                                    | 17 (25,0) | 68 |
|                                                                |         | Ból pleców                                    | 11 (16,2) | 68 |
|                                                                |         | Ból mięśniowo-szkieletowy                     | 10 (14,7) | 68 |
|                                                                |         | Ból zęba                                      | 9 (13,2)  | 68 |
|                                                                |         | Ból kończyn                                   | 9 (13,2)  | 68 |
|                                                                |         | Ból mięśni                                    | 7 (10,3)  | 68 |
|                                                                |         | Skurcze mięśni                                | 6 (8,8)   | 68 |
|                                                                |         | Ból kości                                     | 5 (7,4)   | 68 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Świąd                                         | 4 (5,9)   | 68 |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych                    |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Niedobór witaminy D                           | 10 (14,7) | 68 |
|                                                                |         | Zwiększony poziom PTH we krwi                 | 6 (8,8)   | 68 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    |         |                                               |           |    |
| CL303 (Portale 2019)                                           | 48 tyg. | Zmęczenie                                     | 12 (17,6) | 68 |
|                                                                |         | Ból                                           | 9 (13,2)  | 68 |
|                                                                |         | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia               | 7 (10,3)  | 68 |
|                                                                |         | Ból związany z wykonaniem procedur medycznych | 7 (10,3)  | 68 |
|                                                                |         | Rumień w miejscu wstrzyknięcia                | 6 (8,8)   | 68 |
|                                                                |         | Astenia                                       | 4 (5,9)   | 68 |
|                                                                |         | Upadek                                        | 4 (5,9)   | 68 |

### 10.3. Ocena nefrokalcynozy

W czasie 48 tygodni w grupie BUR → BUR u ok. 12% chorych odnotowano redukcję w ocenie nefrokalcynozy o 1 pkt. U żadnego chorego nie odnotowano redukcji o >1 pkt.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 76.**

**Zmiana punktacji w ocenie nefrokalcynozy w przedłużeniu badania CL303**

| Badanie                 | OBS     | Punkt końcowy      | BUR → BUR |    |
|-------------------------|---------|--------------------|-----------|----|
|                         |         |                    | n (%)     | N  |
| CL303<br>(Portale 2019) | 48 tyg. | Redukcja o 1 pkt.  | 8 (11,8)  | 68 |
|                         |         | Redukcja o >1 pkt. | 0 (0,0)   | 68 |

## 11. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w badaniu BUR02

W badaniu BUR02 (ab. konf. Javaid 2023) średnia (SD) ekspozycja na BUR wynosiła 116,2 (30,7) tygodni.

W publikacji Kamenicky 2023 wskazano, iż w czasie badania BUR02 nie odnotowano wystąpienia ciężkich TEAE oraz TEAE o 4. lub 5. stopniu nasilenia.

W abstrakcie konferencyjnym Javaid 2023 wskazano, że działanie niepożądane powstałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 16 (45,7%) chorych. Najczęściej występowały zdarzenia o 1. i 2. stopniu nasilenia (po 7 (20,0%) chorych do każdego nasilenia). Najczęściej występującym TEAE związanym z leczeniem była nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia która wystąpiła u 6 (17,1%) chorych. 1 (2,9%) chory doświadczył ciężkiego TEAE związanego z leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 77.

**Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w trakcie leczenia w badaniu BUR02**

| Badanie<br>(publikacja)                                                        | OBS* | Punkt końcowy                                     |                                       | BUR → BUR |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------|----|
|                                                                                |      |                                                   |                                       | n (%)     | N  |
| Działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia związane z leczeniem         |      |                                                   |                                       |           |    |
| BUR02 (ab. konf. Javaid 2023)                                                  | b/d  | TEAE związane z leczeniem ogółem                  |                                       | 16 (45,7) | 35 |
|                                                                                |      | Stopień nasilenia TEAE związanych z leczeniem     | Łagodny (stopień 1.)                  | 7 (20,0)  |    |
|                                                                                |      |                                                   | Umiarkowany (stopień 2.)              | 7 (20,0)  |    |
|                                                                                |      |                                                   | Ciężki (stopień 3.)                   | 2 (5,7)   |    |
|                                                                                |      |                                                   | Zagrażający życiu (stopień 4.)        | 0 (0,0)   |    |
|                                                                                |      |                                                   | Prowadzący do zgonu (stopień 5.)      | 0 (0,0)   |    |
|                                                                                |      | Najczęściej występujące TEAE związane z leczeniem | Nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia | 6 (17,1)  |    |
|                                                                                |      |                                                   | Krwak w miejscu wstrzyknięcia         | 3 (8,6)   |    |
|                                                                                |      |                                                   | Rumień w miejscu wstrzyknięcia        | 1 (2,9)   |    |
| Ciężkie działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia związane z leczeniem |      |                                                   |                                       |           |    |
| BUR02 (ab. konf. Javaid 2023)                                                  | b/d  | Ciężkie TEAE związane z leczeniem ogółem          |                                       | 1** (2,9) | 35 |

\*Średnia (SD) ekspozycja na BUR wynosiła 116,2 (30,7) tygodni.

\*\*1 chory doświadczył 2 epizodów zapalenia osierdza. Badacz obniżył stopień do „niezwiązany” dla pierwszego zdarzenia, zmniejszył stopień 3. TEAE związane z leczeniem do stopnia 1., a ciężkie TEAE związane z leczeniem do 0.

W abstrakcie konferencyjnym *Javaid 2023* wskazano, iż u 34 (97,1%) chorych w badaniu BUR02 wystąpiły TEAE. Najczęściej występowały TEAE o 2. stopniu nasilenia (65,7%) chorych. Najczęściej występującymi TEAE były niedobór witaminy D u 19 (54,3%) chorych, artralgia u 13 (37,1%) chorych i hipofosfatemia u 9 (25,7%) chorych. Ciężkie TEAE wystąpiło u 6 (17,1%) chorych. Długotrwałe leczenie BUR nie zostało uznane za zwiększające ryzyko mineralizacji ektopowej. U 3 (8,6%) chorych stwierdzono obecność przeciwciał antyburosumabowych bez aktywności neutralizującej, co wskazuje na brak wpływu na bezpieczeństwo.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 78.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia w badaniu BUR02**

| Badanie<br>(publikacja)                           | OBS* | Punkt końcowy | BUR → BUR |    |
|---------------------------------------------------|------|---------------|-----------|----|
|                                                   |      |               | n (%)     | N  |
| Zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia |      |               |           |    |
|                                                   | b/d  | TEAE ogółem   | 34 (97,1) | 35 |

| Badanie<br>(publikacja)                           | OBS* | Punkt końcowy                                              |                                  | BUR → BUR |            |  |
|---------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|------------|--|
|                                                   |      |                                                            |                                  | n (%)     | N          |  |
| Zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia |      |                                                            |                                  |           |            |  |
| BUR02 (ab.<br>konf. Javaid<br>2023)               |      | AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu              |                                  | 0 (0,0)   |            |  |
|                                                   |      | Stopień<br>nasilenia TEAE                                  | Łagodny (stopień 1.)             |           | 5 (14,3)   |  |
|                                                   |      |                                                            | Umiarkowany (stopień 2.)         |           | 23 (65,7)  |  |
|                                                   |      |                                                            | Ciężki (stopień 3.)              |           | 6** (17,1) |  |
|                                                   |      |                                                            | Zagrażający życiu (stopień 4.)   |           | 0 (0,0)    |  |
|                                                   |      |                                                            | Prowadzące do zgonu (stopień 5.) |           | 0 (0,0)    |  |
|                                                   |      | Najczęściej<br>występujące<br>TEAE                         | Niedobór witaminy D              |           | 19 (54,3)  |  |
|                                                   |      |                                                            | Artralgia                        |           | 13 (37,1)  |  |
|                                                   |      |                                                            | Hipofosfatemia                   |           | 9 (25,7)   |  |
|                                                   |      | Złamania                                                   |                                  | 0 (0,0)   |            |  |
|                                                   |      | Pseudozłamnia                                              |                                  | 0 (0,0)   |            |  |
|                                                   |      | Klinicznie znacząca zmiana w pomiarze parametrów życiowych |                                  | 0 (0,0)   |            |  |
|                                                   |      | Klinicznie znacząca zmiana w parametrach EKG               |                                  | 0 (0,0)   |            |  |

\*Średnia (SD) ekspozycja na BUR wynosiła 116,2 (30,7) tygodni.

\*\*6 uczestników doświadczyło 7 poważnych TEAE: zapalenie osierdzia (2 epizody u 1 uczestnika), choroba Meniere'a, uchyłki jelitowe, niepowodzenie proceduralne, nadwrażliwość na leki, zakażenie dróg oddechowych i rwa kulszowa.

## 12. Ocena bezpieczeństwa burosumabu w eksperymentalnym badaniu jednoramiennym

Analizę bezpieczeństwa burosumabu w populacji dorosłych chorych na XLH przeprowadzono na podstawie jednoramiennego badania eksperymentalnego *CL304*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zdarzenia niepożądane ;
- zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 12.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *CL304* ciężkie TEAE wystąpiły u 2 (14,3%) chorych. U żadnego chorego nie wystąpiło ciężkie TEAE związane z leczeniem.

U wszystkich chorych raportowano TEAE, przy czym u 10 (71,4%) chorych TEAE było związane z leczeniem.

Przez cały czas trwania badania nie odnotowano wystąpienia TEAE prowadzących do zgonu, przerwania udziału w badaniu lub do przerwania leczenia.

TEAE o 3.lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 3 (21,4%) chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 79.**  
**Profil bezpieczeństwa w badaniu *CL304***

| Badanie<br>(publikacja)                             | OBS        | Punkt końcowy             | BUR        |    |
|-----------------------------------------------------|------------|---------------------------|------------|----|
|                                                     |            |                           | n (%)      | N  |
| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia |            |                           |            |    |
| CL304 (Insogna 2019)                                | 48-84 tyg. | TEAE ogółem               | 14 (100,0) | 14 |
|                                                     |            | TEAE związane z leczeniem | 10 (71,4)  | 14 |
| Ciężkie TEAE                                        |            |                           |            |    |
| CL304 (Insogna 2019)                                | 48-84 tyg. | Ciężkie TEAE ogółem       | 2 (14,3)   | 14 |

| Badanie (publikacja) | OBS        | Punkt końcowy                                   | BUR      |    |
|----------------------|------------|-------------------------------------------------|----------|----|
|                      |            |                                                 | n (%)    | N  |
|                      |            | Ciężkie TEAE związane z leczeniem               | 0 (0,0)  | 14 |
| TEAE                 |            |                                                 |          |    |
| CL304 (Insogna 2019) | 48-84 tyg. | TEAE o 3.lub 4. stopniu nasilenia               | 3 (21,4) | 14 |
|                      |            | TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu | 0 (0,0)  | 14 |
|                      |            | TEAE prowadzące do przerwania leczenia          | 0 (0,0)  | 14 |
|                      |            | TEAE prowadzące do zgonu                        | 0 (0,0)  | 14 |

### 12.1.2. Zdarzenia niepożądane

TEAE związane z leczeniem obejmowały: pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia występującą u 3 (21,4%) chorych oraz ból brzucha, astenię, ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gdzie każde ze zdarzeń wystąpiło u 2 (14,3%) chorych.

Ciężkie TEAE obejmowały: parestezję o 3. stopniu nasilenia oraz migrenowy ból głowy o 3. stopniu nasilenia (każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 chorego).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 80.**

**Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu CL304**

| Badanie<br>(publikacja)            | OBS        | Punkt końcowy                     | BUR      |    |
|------------------------------------|------------|-----------------------------------|----------|----|
|                                    |            |                                   | n (%)    | N  |
| TEAE związane z leczeniem          |            |                                   |          |    |
| CL304 (Insogna 2019)               | 48-84 tyg. | Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia | 3 (21,4) | 14 |
|                                    |            | Ból brzucha                       | 2 (14,3) | 14 |
|                                    |            | Astenia                           | 2 (14,3) | 14 |
|                                    |            | Ból w miejscu wstrzyknięcia       | 2 (14,3) | 14 |
|                                    |            | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia   | 2 (14,3) | 14 |
| Ciężkie TEAE                       |            |                                   |          |    |
| CL304 (Insogna 2019)               | 48-84 tyg. | Parestezje                        | 1 (7,1)  | 14 |
|                                    |            | Migrena                           | 1 (7,1)  | 14 |
| TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia |            |                                   |          |    |
| CL304 (Insogna 2019)               | 48-84 tyg. | Parestezje                        | 1 (7,1)  | 14 |
|                                    |            | Migrena i zapalenie stawów        | 1 (7,1)  | 14 |

| Badanie (publikacja) | OBS        | Punkt końcowy                                | BUR       |    |
|----------------------|------------|----------------------------------------------|-----------|----|
|                      |            |                                              | n (%)     | N  |
|                      |            | Krwotok z macicy                             | 1 (7,1)   | 14 |
| Pozostałe TEAE       |            |                                              |           |    |
| CL304 (Insogna 2019) | 48-84 tyg. | Zdarzenie związane z procedurą biopsji kości | 11 (78,6) | 14 |
|                      |            | Ból związany z procedurami medycznymi        | 11 (78,6) | 14 |
|                      |            | Hiperfosfatemia                              | 0 (0,0)   | 14 |

### 12.1.3. Zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania

Do zdarzeń niepożądanych wymagających monitorowania zaliczono: nadwrażliwość (57,1% chorych), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (35,7% chorych) oraz zespół niespokojnych nóg (14,3% chorych).

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 81.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających monitorowania w badaniu CL304**

| Badanie<br>(publikacja)                        | OBS        | Punkt końcowy                   | BUR      |    |
|------------------------------------------------|------------|---------------------------------|----------|----|
|                                                |            |                                 | n (%)    | N  |
| Zdarzenia niepożądane wymagające monitorowania |            |                                 |          |    |
| CL304 (Insogna<br>2019)                        | 48-84 tyg. | Nadwrażliwość                   | 8 (57,1) | 14 |
|                                                |            | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | 5 (35,7) | 14 |
|                                                |            | Zespół niespokojnych nóg        | 2 (14,3) | 14 |

## 13. Ocena skuteczności praktycznej burosumabu w porównaniu z terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną wit. D

Ocenę skuteczności BUR u dorosłych chorych na XLH względem terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono na podstawie prospektywnego, podłużnego, obserwacyjnego badania *XLH DMP* ([redacted], Florenzano 2025).

Według danych z publikacji *Florenzano 2025* wizyta kontrolna po roku odbyła się po medianie (IQR) czasu równej 12,89 (11,97; 15,09) miesiąca od wizyty początkowej. Średni (SE) czas między wizytą początkową a wizytą roczną był podobny w obu kohortach: 13,81 (0,41) mies. w grupie BUR oraz 14,22 (0,34) mies. w grupie doustnych fosforanów i aktywnej wit. D. Mediana (IQR) czasu leczenia BUR wynosiła 9,34 (5,75; 11,67) miesiąca. Zakres długości leczenia był zróżnicowany, ponieważ niektórzy chorzy mieli wizytę roczną bardzo wcześnie lub bardzo późno po włączeniu do badania *XLH DMP* i rozpoczęciu leczenia BUR<sup>20</sup>. Dodatkowo pandemia COVID-19 poważnie wpłynęła na harmonogramy wizyt [Florenzano 2025].

Ze względu na to, że chorzy w kohorcie BUR nie byli zobowiązani do stosowania doustnych fosforanów ani aktywnej witaminy D na początku badania, uwzględniono możliwość wpływu tego leczenia na uzyskiwane wyniki. W tym celu przeprowadzono analizę scenariuszową, w której wyniki leczenia chorych w kohorcie BUR zostały stratyfikowane w zależności od stosowania lub niestosowania wspomnianych terapii na początku badania [Florenzano 2025].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla populacji z zastosowaniem ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia, w którym każdemu choremu przypisywana jest waga w taki sposób, aby cała kohorta była podobna do kohorty leczonej BUR, gdzie każdy chory ma wagę równą 1. Zastosowana metoda pozwala na analizę zbliżonych populacji chorych. Wyniki dla populacji chorych przed zastosowaniem ważenia odwrotnego

<sup>20</sup> W tym, 47 (72,3%) chorych stosowało BUR >6 mies., 8 (12,3%) chorych w czasie od 3 do 6 mies. oraz 10 (15,4%) chorych <3 mies.

prawdopodobieństwa leczenia dla wszystkich punktów końcowych przedstawiono dodatkowo w Załączniku 20.3.

Ocenie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów;
- wyniki zgłaszane przez chorych;
- wynik testu TUG.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 13.1.1. Homeostaza fosforanów

W badaniu *XLH DMP* oceniano zarówno zmianę stężenia fosforanów w surowicy, jak i odsetek chorych, u których stężenie fosforanów wzrosło do prawidłowych wartości w czasie badania.

#### 13.1.1.1. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy

Początkowe średnie stężenie fosforanów w surowicy u chorych w badaniu *XLH DMP* wynosiło 2,1 mg/dl w grupie BUR oraz 2,2 mg/dl w grupie chorych stosujących terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D. W 1. roku obserwacji średnia zmiana stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej w grupie BUR była czterokrotnie wyższa (0,8 mg/dl) w porównaniu do zmiany w grupie kontrolnej (0,2 mg/dl). **Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii BUR.**

W podgrupach wyższe średnie stężenie fosforanów po 1. roku obserwacji odnotowano wśród chorych niestosujących doustnych fosforanów i aktywnej wit. D w momencie rozpoczęcia badania w porównaniu do chorych, którzy stosowali tę terapię w momencie rozpoczęcia badania, tj. odpowiednio 3,00 mg/dl vs 2,77 mg/dl. W 1. roku obserwacji średnia zmiana stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej była zbliżona w obu analizowanych podgrupach. Różnica pomiędzy podgrupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 82.**

**Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w 1. roku w stosunku do wartości początkowej w badaniu XLH DMP**

| Badanie (publikacja)                                                             | OBS              | BUR          |      | Doustne fosforany i aktywna wit. D |      | MD** (95% CI) | IS    |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|------|------------------------------------|------|---------------|-------|
|                                                                                  |                  | Średnia (SE) | N*   | Średnia (SE)                       | N*   |               |       |
| Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w stosunku do wartości początkowej [mg/dl] |                  |              |      |                                    |      |               |       |
| XLH DMP<br>(<br>Florenzano 2025)                                                 | Wizyta w 1. roku | 0,8 (0,08)   | 64,0 | 0,2 (0,14)                         | 30,8 | 0,6 (b/d)     | <br>^ |

\*N ważone

\*\*obliczono samodzielnie

<sup>^</sup>w publikacji *Florenzano 2025* wskazano dokładniejszą wartość  $p < 0,001$

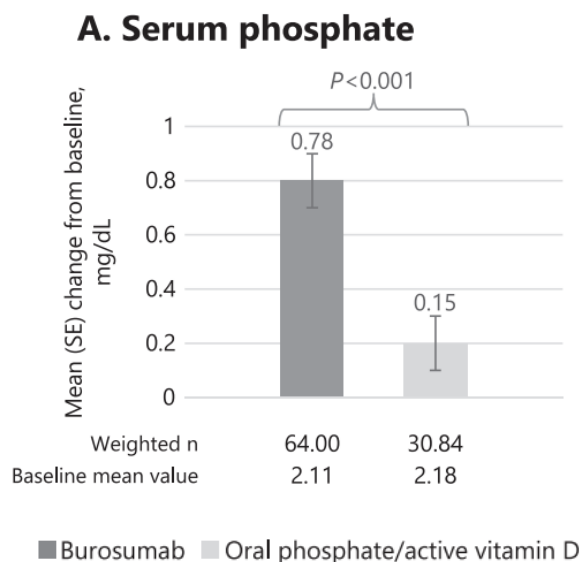
**Tabela 83.**

**Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w 1. roku w badaniu XLH DMP w kohorcie BUR**

| Badanie<br>(publikacja)                       | OBS                 | Podgrupa                                                                                                      | 1. rok obserwacji |    | Zmiana       |    | IS             |
|-----------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|--------------|----|----------------|
|                                               |                     |                                                                                                               | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE) | N  |                |
| Zmiana stężenia fosforanów w surowicy [mg/dl] |                     |                                                                                                               |                   |    |              |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)                  | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 2,77 (0,09)       | 28 | 0,70 (0,12)  | 28 | NIE<br>p=0,336 |
|                                               |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 3,00 (0,12)       | 36 | 0,85 (0,10)  | 36 |                |

## Rysunek 50.

Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w 1. roku w stosunku do wartości początkowej w badaniu *XLH DMP*



Źródło: *XLH DMP* (Florenzano 2025)

### 13.1.1.2. Stężenie fosforanów w surowicy >LLN

W badaniu *XLH DMP* oceniano odsetek chorych, u których stężenie fosforanów w surowicy przekraczało dolną granicę normy podczas obserwacji.

Na początku badania odsetek chorych ze stężeniem fosforanów w surowicy >LLN był podobny w grupie BUR oraz w grupie kontrolnej, tj. odpowiednio 9,4% chorych vs 15,8% chorych. W 1. roku obserwacji ponad dwukrotnie więcej chorych w grupie BUR (65,6%) uzyskało stężenie fosforanów w surowicy >LLN w porównaniu z grupą kontrolną (29,9%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść BUR.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.

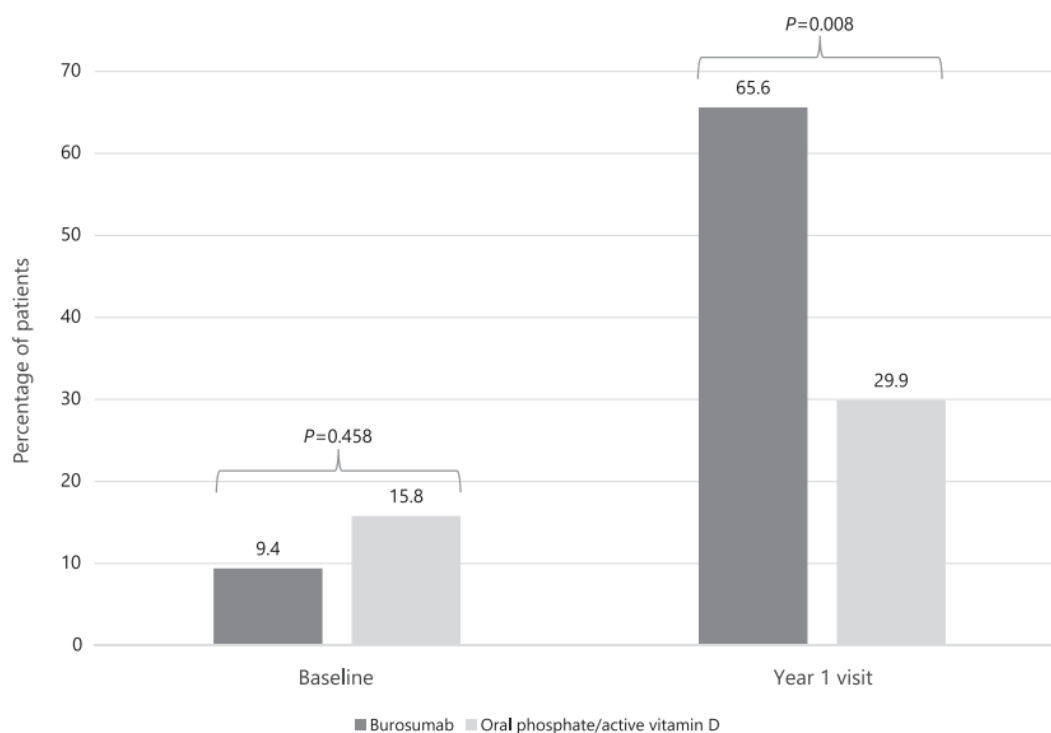
Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy >LLN w badaniu *XLH DMP*

| Badanie (publikacja)                                       | OBS              | BUR        |      | Doustne fosforany i aktywna wit. D |      | IS             |
|------------------------------------------------------------|------------------|------------|------|------------------------------------|------|----------------|
|                                                            |                  | n (%)      | N*   | n (%)                              | N*   |                |
| Stężenie fosforanów w surowicy >LLN                        |                  |            |      |                                    |      |                |
| XLH DMP<br>[redacted]<br>[redacted]<br>Florenzano<br>2025) | Wizyta w 1. roku | b/d (65,6) | 64,0 | b/d (29,9)                         | 30,8 | TAK<br>p=0,008 |

\*N ważone

Rysunek 51.

Odsetek chorych w grupie leczonej BUR w porównaniu z kohortą stosującą doustne fosforany i aktywną wit. D, u których odnotowano stężenie fosforanów w surowicy &gt;LLN\* na początku badania oraz na wizycie po 1. roku [po zastosowaniu IPTW]



\*LLN zdefiniowano jako stężenie fosforanów w surowicy wynoszące 2,5 mg/dl

Źródło: *XLH DMP* (Florenzano 2025)

### 13.1.1.3. Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy

W badaniu *XLH DMP* początkowe średnie stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy u chorych leczonych BUR wynosiło 40,7 pg/ml, natomiast w grupie kontrolnej 42,5 pg/ml. Średnia zmiana

stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej po 1. roku obserwacji **była istotnie statystycznie wyższa w grupie BUR** w porównaniu do zmiany w grupie kontrolnej.

Wyższą średnią zmianę stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D po 1. roku obserwacji odnotowano w podgrupie chorych stosujących doustne fosforany i aktywną wit. D w momencie rozpoczęcia leczenia w porównaniu do chorych, którzy tego leczenia nie stosowali w momencie rozpoczęcia badania. Średnia zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D wynosiła odpowiednio 22,12 pg/ml vs 17,58 pg/ml. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 85.**

**Zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w stosunku do wartości początkowej w badaniu XLH DMP**

| Badanie (publikacja)                                                                          | OBS              | BUR          |          | Doustne fosforany i aktywna wit. D |          | MD** (95% CI) | IS    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------|------------------------------------|----------|---------------|-------|
|                                                                                               |                  | Średnia (SE) | N*       | Średnia (SE)                       | N*       |               |       |
| Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w stosunku do wartości początkowej [pg/ml] |                  |              |          |                                    |          |               |       |
| XLH DMP<br>(<br>Florenzano 2025)                                                              | Wizyta w 1. roku | 19,4 (3,39)  | 47,00*** | 5,5 (3,43)                         | 25,84*** | 13,9 (b/d)    | <br>^ |

\*N ważne

\*\*obliczono samodzielnie

<sup>^</sup>w publikacji Florenzano 2025 wskazano dokładniejszą wartość p=0,011

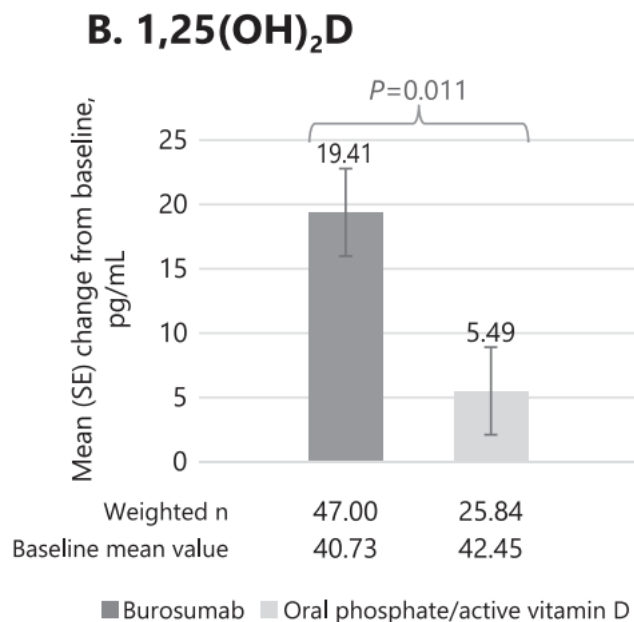
**Tabela 86.**

**Zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w 1. roku w badaniu XLH DMP w kohorcie BUR**

| Badanie<br>(publikacja)                                    | OBS                 | Podgrupa                                                                                                      | 1. rok obserwacji |    | Zmiana       |    | IS             |
|------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|--------------|----|----------------|
|                                                            |                     |                                                                                                               | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE) | N  |                |
| Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy [pg/ml] |                     |                                                                                                               |                   |    |              |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)                               | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 63,63 (6,20)      | 22 | 22,12 (7,06) | 19 | NIE<br>p=0,563 |
|                                                            |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 57,60 (4,71)      | 32 | 17,58 (3,15) | 28 |                |

**Rysunek 52.**

**Zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w stosunku do wartości początkowej w badaniu XLH DMP**



Źródło: XLH DMP (Florenzano 2025)

#### 13.1.1.4. Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy >LLN

W badaniu XLH DMP oceniano również odsetek chorych, u których stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy przekraczało dolną granicę normy podczas obserwacji.

Od początku badania podobny odsetek chorych w grupie BUR oraz w grupie chorych stosujących doustne fosforany i aktywną wit. D miał stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy >LLN – odpowiednio 85,1% vs 89,4% chorych. Następnie również w 1. roku obserwacji podobny odsetek chorych w obu kohortach miał wartość 1,25(OH)<sub>2</sub>D >LLN, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.

Częstość występowania stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy >LLN w badaniu *XLH DMP*

| Badanie<br>(publikacja)                          | OBS                 | BUR        |      | Doustne fosforany<br>i aktywna wit. D |      | IS             |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------|------|---------------------------------------|------|----------------|
|                                                  |                     | n (%)      | N*   | n (%)                                 | N*   |                |
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy >LLN |                     |            |      |                                       |      |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano<br>2025)                  | Wizyta<br>w 1. roku | b/d (93,6) | 64,0 | b/d (90,2)                            | 30,8 | NIE<br>p=0,600 |

\*N ważone

### 13.1.1.5. Stężenie nienaruszonego PTH

W badaniu *XLH DMP* wyjściowe średnie stężenie nienaruszonego PTH w grupie BUR wynosiło 83,4 pg/ml, natomiast w grupie kontrolnej 81,8 pg/ml. Po roku obserwacji średnia zmiana stężenia nienaruszonego PTH w stosunku do wartości wyjściowej w grupie BUR **była istotnie statystycznie większa** (-13,8 pg/ml) u chorych stosujących BUR w porównaniu do chorych stosujących terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D (11,8 pg/ml).

Średnie stężenie PTH w podgrupie chorych stosujących doustne fosforany i aktywną wit. D w momencie rozpoczęcia leczenia, po 1. roku obserwacji zmniejszyło się o 20,36 pg/ml, natomiast w podgrupie, która nie stosowała tego leczenia stężenie PTH zredukowało się o 8,62 pg/ml. Różnica pomiędzy podgrupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 88.

Zmiana stężenia nienaruszonego PTH w stosunku do wartości początkowej w badaniu *XLH DMP*

| Badanie (publikacja)                                  | OBS              | BUR          |          | Doustne fosforany i aktywna wit. D |          | MD (95% CI)** | IS                       |
|-------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------|------------------------------------|----------|---------------|--------------------------|
|                                                       |                  | Średnia (SE) | N*       | Średnia (SE)                       | N*       |               |                          |
| Zmiana stężenia nienaruszonego PTH [pg/ml]            |                  |              |          |                                    |          |               |                          |
| XLH DMP<br>[REDACTED]<br>[REDACTED], Florenzano 2025) | Wizyta w 1. roku | -13,8 (5,00) | 63,00*** | 11,8 (8,10)                        | 31,31*** | -25,6 (b/d)   | [REDACTED]<br>[REDACTED] |

\*N ważone

\*\*obliczono samodzielnie

[redacted]

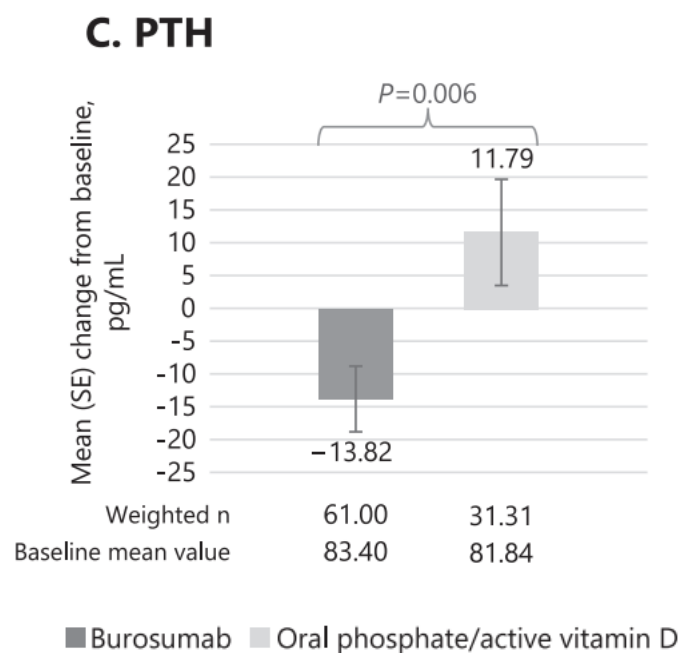
Tabela 89.

Zmiana stężenia PTH w surowicy w 1. roku w badaniu *XLH DMP* w kohorcie BUR

| Badanie<br>(publikacja)                | OBS                 | Podgrupa                                                                                                      | 1. rok obserwacji |    | Zmiana        |    | IS             |
|----------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|---------------|----|----------------|
|                                        |                     |                                                                                                               | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE)  | N  |                |
| Zmiana stężenia PTH w surowicy [pg/ml] |                     |                                                                                                               |                   |    |               |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)           | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 68,03 (5,90)      | 27 | -20,36 (9,06) | 27 | NIE<br>p=0,270 |
|                                        |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 71,23 (7,13)      | 36 | -8,62 (5,30)  | 34 |                |

Rysunek 53.

Zmiana stężenia nienaruszonego PTH w stosunku do wartości początkowej w badaniu *XLH DMP*



Źródło: *XLH DMP* (Florenzano 2025)

### 13.1.1.6. Stężenie PTH w surowicy >ULN

Oceniano również odsetek chorych, u których podczas obserwacji stężenie PTH w surowicy nie przekraczało górnej granicy normy.

Na początku badania stężenie PTH <ULN stwierdzono u 55,7% chorych w grupie BUR oraz u 40,2% chorych w grupie stosującej doustne fosforany i aktywną wit. D. Po 1. roku obserwacji odsetki te wynosiły odpowiednio 70,5% i 56%. Pomimo że na wizycie rocznej wyższy odsetek chorych w grupie BUR miał prawidłowe stężenie PTH w porównaniu z grupą doustnych fosforanów i aktywnej wit. D, to różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 90.**

**Częstość występowania stężenia PTH w surowicy <ULN w badaniu XLH DMP**

| Badanie<br>(publikacja)         | OBS                 | BUR        |      | Doustne fosforany<br>i aktywna wit. D |      | IS             |
|---------------------------------|---------------------|------------|------|---------------------------------------|------|----------------|
|                                 |                     | n (%)      | N*   | n (%)                                 | N*   |                |
| Stężenie PTH w surowicy <ULN    |                     |            |      |                                       |      |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano<br>2025) | Wizyta<br>w 1. roku | b/d (70,5) | 64,0 | b/d (56,0)                            | 30,8 | NIE<br>p=0,228 |

\*N ważone

### 13.1.2. Wyniki zgłaszane przez chorych

#### 13.1.2.1. Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC

Wyniki badania XLH DMP wskazują, że w 1. roku obserwacji w całkowitym wyniku kwestionariusza WOMAC zaobserwowano poprawę (ujemna zmiana) względem wartości początkowych w grupie BUR w porównaniu z grupą kontrolną, a różnica między grupami **była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej**. Ponadto istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść BUR odnotowano w wyniku kwestionariusza WOMAC w domenie bólu oraz funkcjonowania fizycznego. Zmiana wyniku w kwestionariuszu WOMAC w domenie sztywności wskazuje, że średni wynik w grupie stosującej BUR uległ liczbowo większej redukcji w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie.

Większą poprawę w całkowitym wyniku w kwestionariuszu WOMAC odnotowano w podgrupie chorych stosujących doustne fosforany i aktywną wit. D w momencie rozpoczęcia leczenia w porównaniu do chorych niestosujących tego leczenia, odpowiednio o średnio 9,5 pkt oraz 6,52 pkt. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Podobne wnioski odnotowano w poszczególnych raportowanych domenach kwestionariusza.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 91.**

**Zmiana wyników kwestionariusza WOMAC względem wartości początkowych w badaniu XLH DMP**

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS              | BUR          |      | Doustne fosforany i aktywna wit. D |      | MD (95% CI)** | IS                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|------|------------------------------------|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                  | Średnia (SE) | N*   | Średnia (SE)                       | N*   |               |                                                                                       |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – całkowity wynik (MCID >10)        |                  |              |      |                                    |      |               |                                                                                       |
| XLH DMP<br>[redacted], Florenzano 2025)                                 | Wizyta w 1. roku | -7,8 (2,06)  | 64,0 | 3,2 (3,37)                         | 31,2 | -11,0 (b/d)   |    |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – ból (MCID >11)                    |                  |              |      |                                    |      |               |                                                                                       |
| XLH DMP<br>[redacted], Florenzano 2025)                                 | Wizyta w 1. roku | -7,5 (2,34)  | 64,0 | 4,5 (3,23)                         | 31,2 | -12,0 (b/d)   |    |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – funkcjonowanie fizyczne (MCID >8) |                  |              |      |                                    |      |               |                                                                                       |
| XLH DMP<br>[redacted], Florenzano 2025)                                 | Wizyta w 1. roku | -5,7 (1,96)  | 64,0 | 6,8 (4,85)                         | 31,2 | -12,5 (b/d)   |  |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – sztywność (MCID >10)              |                  |              |      |                                    |      |               |                                                                                       |
| XLH DMP<br>[redacted], Florenzano 2025)                                 | Wizyta w 1. roku | -10,2 (2,85) | 64,0 | -1,8 (3,68)                        | 31,2 | -8,4 (b/d)    | NIE<br>p=0,086                                                                        |

\*N ważone

\*\*obliczono samodzielnie

^w publikacji Florenzano 2025 wskazano dokładniejszą wartość p=0,006 dla domeny funkcjonowania fizycznego, p=0,004 dla domeny bólu oraz p=0,005 dla całkowitego wyniku

**Tabela 92.**

**Zmiana wyników kwestionariusza WOMAC w 1. roku w badaniu XLH DMP w podgrupach w kohorcie BUR**

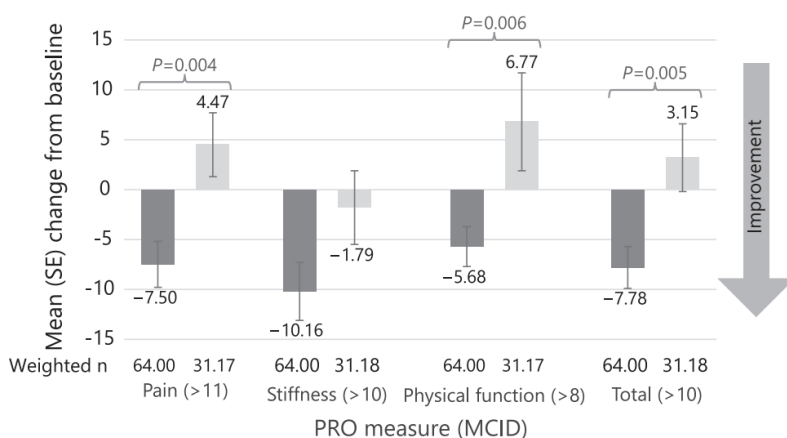
| Badanie<br>(publikacja)                   | OBS                 | Podgrupa                                                                                                      | 1. rok obserwacji |    | Zmiana       |    | IS             |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|--------------|----|----------------|
|                                           |                     |                                                                                                               | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE) | N  |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – ból |                     |                                                                                                               |                   |    |              |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)              | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 28,70 (4,55)      | 27 | -9,07 (2,85) | 27 | NIE<br>p=0,569 |
|                                           |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 33,11 (3,81)      | 37 | -6,35 (3,49) | 37 |                |

| Badanie<br>(publikacja)                                       | OBS                 | Podgrupa                                                                                                      | 1. rok obserwacji |    | Zmiana        |    | IS             |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|---------------|----|----------------|
|                                                               |                     |                                                                                                               | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE)  | N  |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – sztywność               |                     |                                                                                                               |                   |    |               |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)                                  | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 37,04 (4,50)      | 27 | -12,50 (4,67) | 27 | NIE<br>p=0,487 |
|                                                               |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 45,27 (3,57)      | 37 | -8,45 (3,59)  | 37 |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – funkcjonowanie fizyczne |                     |                                                                                                               |                   |    |               |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)                                  | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 25,76 (4,43)      | 27 | -6,92 (3,14)  | 27 | NIE<br>p=0,591 |
|                                                               |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 30,64 (3,86)      | 37 | -4,77 (2,51)  | 37 |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC – całkowity wynik         |                     |                                                                                                               |                   |    |               |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)                                  | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 30,50 (4,45)      | 28 | -9,50 (3,56)  | 28 | NIE<br>p=0,292 |
|                                                               |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 36,34 (3,86)      | 37 | -6,52 (3,21)  | 37 |                |

#### Rysunek 54.

Zmiana wyników kwestionariusza WOMAC w stosunku do wartości początkowych w badaniu XLH DMP

##### A. WOMAC scores<sup>b</sup>



■ Burosumab ■ Oral phosphate/active vitamin D

<sup>b</sup>ujemna zmiana świadczy o poprawie wyników

Źródło: XLH DMP (Florenzano 2025)

#### 13.1.2.2. Wynik kwestionariusza WOMAC >MCID

W badaniu XLH DMP oceniano częstość występowania poprawy wyniku w kwestionariuszu WOMAC powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie. Odnotowano, iż **istotnie statycznie więcej chorych w grupie BUR w porównaniu do grupy kontrolnej osiągnęło wynik w kwestionariuszu WOMAC >MCID** dla domen oceniających ból oraz funkcjonowanie fizyczne, a także w całkowitym wyniku.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 93.

Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza WOMAC powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie w badaniu XLH DMP

| Badanie (publikacja)                | OBS              | BUR        |      | Doustne fosforany i aktywna wit. D |      | IS             |
|-------------------------------------|------------------|------------|------|------------------------------------|------|----------------|
|                                     |                  | n (%)      | N*   | n (%)                              | N*   |                |
| WOMAC – całkowity wynik >MCID = 10  |                  |            |      |                                    |      |                |
| XLH DMP<br>(<br>Florenzano<br>2025) | Wizyta w 1. roku | b/d (40,6) | 64,0 | b/d (11,6)                         | 31,2 | TAK<br>p=0,001 |

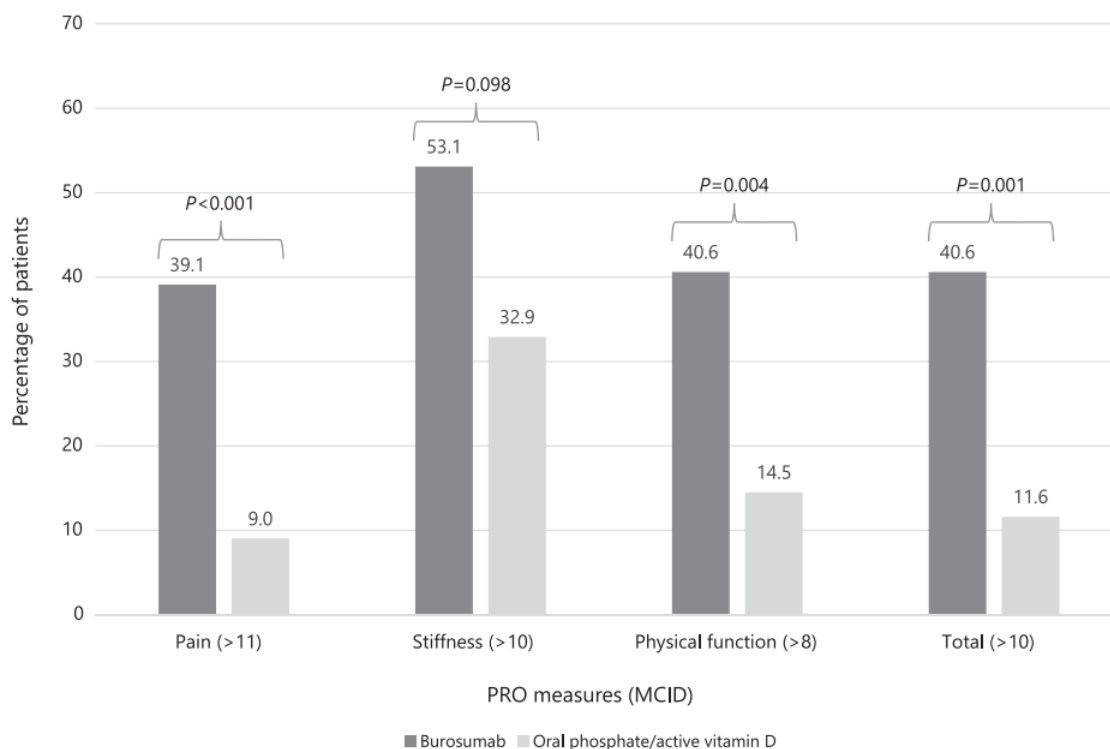
| Badanie (publikacja)                      | OBS              | BUR        |      | Doustne fosforany i aktywna wit. D |      | IS             |
|-------------------------------------------|------------------|------------|------|------------------------------------|------|----------------|
|                                           |                  | n (%)      | N*   | n (%)                              | N*   |                |
| WOMAC – ból >MCID = 11                    |                  |            |      |                                    |      |                |
| XLH DMP<br>[REDACTED], Florenzano 2025)   | Wizyta w 1. roku | b/d (39,1) | 64,0 | b/d (9,0)                          | 31,2 | TAK<br>p<0,001 |
| WOMAC – funkcjonowanie fizyczne >MCID = 8 |                  |            |      |                                    |      |                |
| XLH DMP<br>[REDACTED], Florenzano 2025)   | Wizyta w 1. roku | b/d (40,6) | 64,0 | b/d ([REDACTED]**)                 | 31,2 | TAK<br>p=0,004 |
| WOMAC – sztywność >MCID = 10              |                  |            |      |                                    |      |                |
| XLH DMP<br>([REDACTED]), Florenzano 2025) | Wizyta w 1. roku | b/d (53,1) | 64,0 | b/d (32,9)                         | 31,2 | NIE<br>p=0,098 |

\*N ważone

\*\*autorzy publikacji Florenzano 2025 podali odsetek 14,5%. Przyczyna rozbieżności jest nieznana

### Rysunek 55.

Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza WOMAC >MCID po 1. roku obserwacji u chorych na XLH (po zastosowaniu IPTW)



Źródło: XLH DMP (Florenzano 2025)

### 13.1.2.3. Wynik kwestionariusza PROMIS PF

W badaniu *XLH DMP* ocenie poddano wynik w kwestionariuszu PROMIS PF, służącym do pomiaru sprawności fizycznej chorych za pomocą skali czynności życia codziennego i oceny kończyn górnych i dolnych oraz centralnych obszarów ciała.

Wyniki badania *XLH DMP* po 1. roku obserwacji wskazują, że w wyniku kwestionariusza PROMIS PF **zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w poprawie wyniku względem wartości początkowych w grupie BUR** w porównaniu z grupą kontrolną.

W kohorcie stosującej BUR w obu podgrupach chorych stosujących lub niestosujących doustnych fosforanów i aktywnej wit. D w momencie rozpoczęcia badania wynik w kwestionariuszu PROMIS PF uległ podobnej poprawie, odpowiednio o 1,39 lub 1,60 pkt.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

**Tabela 94.**  
Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF względem wartości początkowych w badaniu *XLH DMP*

| Badanie (publikacja)                                                                                                | OBS              | BUR          |      | Doustne fosforany i aktywna wit. D |      | MD** (95% CI) | IS                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|------|------------------------------------|------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     |                  | Średnia (SE) | N*   | Średnia (SE)                       | N*   |               |                                                                                                    |
| Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF                                                                             |                  |              |      |                                    |      |               |                                                                                                    |
| XLH DMP<br>(  , Florenzano 2025) | Wizyta w 1. roku | 1,5 (0,73)   | 64,0 | -1,6 (1,11)                        | 30,0 | 3,1 (b/d)     |  <sup>^</sup> |

\*N ważone

\*\*obliczono samodzielnie

<sup>^</sup>w publikacji *Florenzano 2025* wskazano dokładniejszą wartość  $p=0,018$

**Tabela 95.**  
Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF w 1. roku w badaniu *XLH DMP* w podgrupach w kohorcie BUR

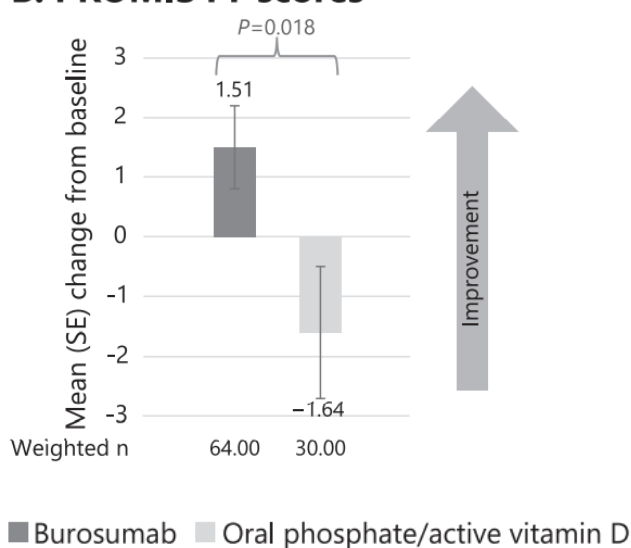
| Badanie<br>(publikacja)                 | OBS                 | Podgrupa                                                                                        | 1. rok obserwacji |    | Zmiana       |    | IS             |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|--------------|----|----------------|
|                                         |                     |                                                                                                 | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE) | N  |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF |                     |                                                                                                 |                   |    |              |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)            | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy stosujący<br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 41,85 (1,46)      | 27 | 1,39 (1,15)  | 27 | NIE<br>p=0,887 |

| Badanie (publikacja) | OBS | Podgrupa                                                                                          | 1. rok obserwacji |    | Zmiana       |    | IS |
|----------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|--------------|----|----|
|                      |     |                                                                                                   | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE) | N  |    |
|                      |     | Chorzy <u>niestosujący</u> doustnych fosforanów i aktywnej wit. D w momencie rozpoczęcia leczenia | 42,44 (1,62)      | 37 | 1,60 (0,97)  | 37 |    |

#### Rysunek 56.

Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF względem wartości początkowych w badaniu *XLH DMP*

#### B. PROMIS PF scores<sup>c</sup>



<sup>c</sup>dodatnia zmiana świadczy o poprawie wyników

Źródło: *XLH DMP (Florenzano 2025)*

### 13.1.3. Wynik testu TUG

W badaniu *XLH DMP* oceniano również wyniki testu klinicznego TUG (ang. *Timed Up and Go*), oceniającego mobilność, równowagę i ryzyko upadku. U chorych w grupie BUR średnia zmiana (poprawa) wyniku TUG względem wartości początkowych wynosiła -1,2 pkt. W grupie kontrolnej wynosiła ona 0,6 pkt. Dane podane przez autorów badania wskazują, że w badaniu **odnotowano istotną statystycznie różnicę** między grupami w odniesieniu do zmiany wyniku TUG w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść grupy badanej względem grupy kontrolnej w czasie 1. roku obserwacji.

W grupie BUR w podgrupie chorych stosujących doustne fosforany i aktywną wit. D w momencie rozpoczęcia badania wynik uległ redukcji o 1,84 pkt, natomiast w grupie

niestosującej tego leczenia wynik zmniejszył się o 0,57 pkt. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz wykresie.

**Tabela 96.**

**Zmiana w wyniku kwestionariusza TUG względem wartości początkowej w badaniu XLH DMP**

| Badanie (publikacja)                  | OBS              | BUR          |          | Doustne fosforany i aktywna wit. D |          | MD** (95% CI) | IS   |
|---------------------------------------|------------------|--------------|----------|------------------------------------|----------|---------------|------|
|                                       |                  | Średnia (SE) | N*       | Średnia (SE)                       | N*       |               |      |
| Zmiana wyniku kwestionariusza TUG [s] |                  |              |          |                                    |          |               |      |
| XLH DMP<br>(<br>Florenzano 2025)      | Wizyta w 1. roku | -1,2 (0,42)  | 47,00*** | 0,6 (0,43)                         | 22,43*** | -1,8 (b/d)    | <br> |

\*N ważone

\*\*obliczono samodzielnie

<sup>^</sup>w publikacji *Florenzano 2025* wskazano dokładniejszą wartość p=0,011

**Tabela 97.**

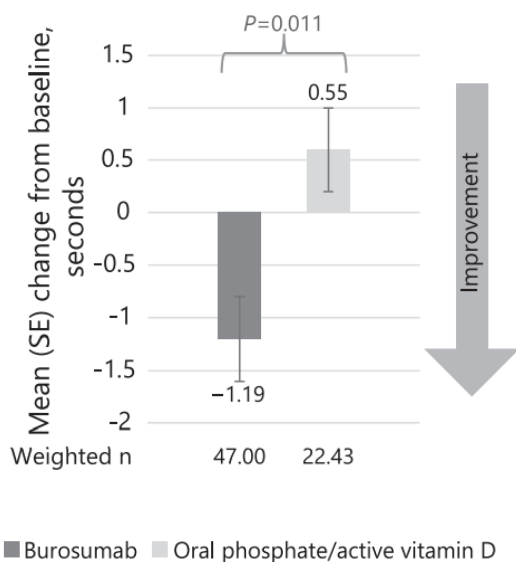
**Zmiana wyniku kwestionariusza TUG w 1. roku w badaniu XLH DMP w podgrupach w kohorcie BUR**

| Badanie<br>(publikacja)           | OBS                 | Podgrupa                                                                                                      | 1. rok obserwacji |    | Zmiana       |    | IS             |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|--------------|----|----------------|
|                                   |                     |                                                                                                               | Średnia (SE)      | N  | Średnia (SE) | N  |                |
| Zmiana wyniku kwestionariusza TUG |                     |                                                                                                               |                   |    |              |    |                |
| XLH DMP<br>(Florenzano 2025)      | Wizyta<br>w 1. roku | Chorzy <u>stosujący</u><br>doustne fosforany<br>i aktywną wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia        | 10,17 (1,47)      | 24 | -1,84 (0,64) | 23 | NIE<br>p=0,123 |
|                                   |                     | Chorzy <u>niestosujący</u><br>doustnych fosforanów<br>i aktywnej wit. D<br>w momencie<br>rozpoczęcia leczenia | 8,86 (0,56)       | 25 | -0,57 (0,50) | 24 |                |

**Rysunek 57.**

**Zmiana w wyniku kwestionariusza TUG względem wartości początkowych w badaniu XLH DMP**

**C. TUG<sup>b</sup>**



<sup>b</sup>ujemna zmiana świadczy o poprawie wyników  
Źródło: XLH DMP (Florenzano 2025)

## 14. Ocena bezpieczeństwa praktycznego burosumabu

Analizę bezpieczeństwa burosumabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych chorych na XLH przeprowadzono na podstawie danych z badania obserwacyjnego *XLH DMP (Florenzano 2025)* oraz *Arcidiacono 2025*.

Ocenę przeprowadzono dla profilu bezpieczeństwa ogółem.

Pełne dane dotyczące bezpieczeństwa burosumabu u dorosłych chorych włączonych do badania *XLH DMP* (n = 453), zebrane do 28 lutego 2023 r., zostały przedstawione w raporcie rocznym *XLH DMP* przekazanym do FDA w 2023 r. Głównym celem analizy bezpieczeństwa w programie *XLH DMP* była ocena, czy stosowanie burosumabu wpływa na ryzyko wystąpienia nefrokalcynozy, niewydolności nerek, zwężenia kanału kręgowego, powikłań związanych z ciążą i laktacją oraz niekorzystnych wyników noworodkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

### 14.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *Arcidiacono 2025* w czasie trwania obserwacji nie dokonano żadnych modyfikacji dawki oraz nie zaraportowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych, takich jak reakcje nadwrażliwości, hiperfosfatemia, kamica nerkowa.

W badaniu *XLH DMP* odnotowano jedno ciężkie TEAE dotyczące ostrego uszkodzenia nerek i oceniono je jako niezwiązane z leczeniem. Łącznie u 9 chorych zgłoszono ciężkie TEAE w postaci zwężenia kanału kręgowego, również niezwiązane z leczeniem.

U 1 chorego odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, a u 4 nefrokalcynozę.

Dostępne dane dotyczące zdrowia nerek, w tym nefrokalcynozy, są zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych burosumabu. Analiza rocznych danych z badania *XLH DMP* nie wykazała nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku ani dowodów wskazujących na ryzyko nefrokalcynozy, niewydolności nerek, stenozy kanału kręgowego czy ucisku rdzenia kręgowego.

Oceny laboratoryjne dotyczące funkcji nerek – w tym stężenie kreatyniny w surowicy, szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu – mieściły się zasadniczo w zakresie wartości referencyjnych. Nie odnotowano także sygnałów wskazujących na ryzyko dotyczące bezpieczeństwa w okresie ciąży i laktacji ani niekorzystnych wyników zdrowotnych u noworodków.

Całościowa ocena wskazuje, że profil korzyści i ryzyka burosumabu pozostaje korzystny u dorosłych chorych z XLH.

## 15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W dokumencie wydanym przez EMA w 2020 r. dla produktu leczniczego Crysvita® przedstawiono m.in. *Plan Zarządzania Ryzykiem* związanym ze stosowaniem burosumabu oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla tego leku [EMA 2020].

Zgodnie z *Planem Zarządzania Ryzykiem* związanym ze stosowaniem burosumabu wskazuje się następujące niepewności związane z bezpieczeństwem terapii:

- istotne potencjalne ryzyko: hiperfosfatemia, mineralizacja ektopowa, toksyczny wpływ na rozrodczość u kobiet; zwiększone stężenie parathormonu;
- obszary dla których zidentyfikowano brakujące dane: wyniki dla chorych powyżej 65. r.ż., dla chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, leczenie długoterminowe.

Nie wskazano na istnienie zidentyfikowanego ryzyka dotyczącego leczenia burosumabem.

Burosumab wywiera trwały korzystny efekt na wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Wskaźnik ten jest istotny ze względu na fakt, że przewlekła hipofosfatemia jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do patofizjologii i postępu XLH. Korzyści z leczenia może zależeć od stopnia zmian jakie już zaszły u chorego. Profil ryzyka burosumabu u dorosłych jest zgodny z profilem ryzyka u dzieci z wyjątkiem hiperfosfatemii, która potencjalnie może występować częściej u dorosłych.

**Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność burosumabu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny.**

## 16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Crysvita®*;
- *FDA 2023*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

### 16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 16.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Identyfikowalność

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

##### Mineralizacja ektopowa

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

##### Hiperfosfatemia

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

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

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

### **Stężenie parathormonu w surowicy**

W czasie leczenia burosumabem u niektórych chorych na XLH obserwowano wzrost stężenia parathormonu w surowicy. Zalecane są okresowe pomiary stężenia parathormonu w surowicy.

### **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**

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

### **Nadwrażliwość**

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

### **Substancja pomocnicza o znanym działaniu**

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

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

## **Ciąża**

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

## **Karmienie piersią**

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

## **Płodność**

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

## **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) działaniami niepożądanymi burosumabu u dorosłych chorych na XLH i u dorosłych chorych na TIO (osteomalacja onkogeniczna) w trakcie zakończonych badań długoterminowych o maksymalnej ekspozycji na lek wynoszącej 300 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa) były: ból pleców (30%), reakcje w miejscu podania (29%), ból głowy (28%), zakażenie zęba (28%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), skurcze mięśni (18%), zespół niespokojnych nóg (16%), zawroty głowy (16%) i zaparcia (13%).

W tabelach poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla burosumabu. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ) oraz o częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 98.**

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

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

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

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

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

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

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

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

### 16.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodne nasilenie, nie wymagały leczenia i przemijały niemal we wszystkich przypadkach. W badaniu UX023-CL303 częstość występowania reakcji

w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 12% zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej (reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień, wysypka, zasinienie, ból, świąd i krwaki).

### **Nadwrażliwość**

Reakcje nadwrażliwości miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu UX023-CL303 częstość występowania potencjalnych reakcji nadwrażliwości była podobna (6%) u osób leczonych burosumabem i u otrzymujących placebo.

### **Hiperfosfatemia**

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

### **Zespół niespokojnych nóg**

W badaniu UX023-CL303 u około 12% chorych w grupie leczonej burosumabem i 8% w grupie placebo zaobserwowano pogorszenie przebiegu obecnego na początku badania zespołu niespokojnych nóg lub nowe wystąpienie zespołu niespokojnych nóg w nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

### **Immunogenność**

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

## 16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

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

- nadwrażliwość;
- hiperfosfatemię i ryzyko wystąpienia wapnicy nerek;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (tj. występujące u >5% chorych i co najmniej u dwóch chorych więcej niż w grupie PLC) to: ból pleców, ból głowy, zakażenie zęba, zespół niespokojnych nóg, obniżenie stężenia witaminy D, zawroty głowy, zaparcia, skurcze mięśni i podwyższone stężenie fosforanów we krwi.

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

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania burosumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz WHO należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

**Tabela 20.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych burosumabem w bazie ADRReports i WHO UMC**

| Kategoria zaburzeń                                    | Liczba przypadków |
|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Baza ADRReport (data zbierania danych: 15.09.2024 r.) |                   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania           | 131               |

|                                                     |       |
|-----------------------------------------------------|-------|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach           | 131   |
| Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych        | 127   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej   | 96    |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                  | 85    |
| Baza WHO UMC (data zbierania danych: 15.09.2024 r.) |       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania         | 2 720 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach           | 2 427 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej   | 1 620 |
| Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych        | 1 277 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                  | 1 152 |

## 17. Ograniczenia

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

- wnioskowana populacja docelowa jest węższa niż zarejestrowana dla produktu leczniczego Crysvita®. Populacja docelowa została ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego Programu lekowego do chorych wykazujących szczególną niezaspokojoną potrzebę medyczną. Wnioskowana populacja chorych została wyodrębniona w zgodzie z zaleceniami dotyczącymi leczenia chorych kwalifikujących się do terapii burosumabem wskazanych w wytycznych klinicznych i rekomendacjach finansowych, przedstawionych w *Analizie Problemu Decyzyjnego*, stanowiącej integralną część niniejszej analizy. Co ważne, eksperci kliniczni NICE wskazali, że wynik w skali BPI jest powtarzalnym narzędziem oceny w praktyce klinicznej w XLH i może być łatwo udokumentowany [NICE 2024];
- w badaniu CL303 chorzy w ramieniu komparatora nie otrzymywali żadnej aktywnej terapii. Porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BUR przeprowadzono zatem względem PLC. Populacja docelowa obejmuje chorych u których terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D jest niewskazana lub nie może być zastosowana ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W rekomendacji SMC 2023 wskazano, że PLC jako komparator, został zaakceptowany przez organy regulacyjne ze względu na praktyczną trudność przeprowadzenia zaślepionego badania pomiędzy burosumabem (podawanym podskórnym co 4 tygodnie) a terapią z doustnym fosforanem i aktywnymi analogami witaminy D podawanymi doustnie kilka razy dziennie. Oczekuje się, że burosumab będzie stosowany w populacji z niedostatecznie kontrolowaną XLH pomimo wcześniejszego stosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D [SMC 2023]. **Tym samym uwzględnienie w raporcie porównania terapii BUR względem placebo dla II linii leczenia wydaje się być zasadne.** Należy zauważyć także iż w raporcie przedstawiono dodatkowo dane z obserwacyjnego badania XLH DMP które zostało przeprowadzone w celu określenia praktycznej skuteczności BUR w porównaniu z terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D;

- liczba chorych uczestniczących w randomizowanym badaniu CL303 nie była duża (N=134), ale należy zauważyć iż XLH to choroba rzadka;
- w badaniu CL303 odnotowano brak równowagi w niektórych cechach charakterystycznych między grupami na początku badania (w ramieniu burosumabu chorzy byli starsi, mieli mniej złamań i gorszą sprawność fizyczną mierzoną za pomocą wskaźnika WOMAC, a więcej osób odczuwało silny ból mierzony skróconą formą kwestionariusza BPIJ, co wskazuje na potencjalnie większe obciążenie chorobą w grupie burosumabu), co mogło mieć wpływ na analizy kluczowych wyników drugorzędowych<sup>21</sup>;
- w badaniu CL303 nie zbierano danych dotyczących oceny kwestionariusza EQ-5D, który jest preferowaną miarą jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Przedstawiono jednak dane dotyczące wskaźnika WOMAC. Ponadto należy zauważyć iż w raporcie uwzględniono dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące wpływu terapii BUR na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- w badaniu CL303 wyniki trzech kluczowych drugorzędowych wyników zgłaszanych przez chorych nie osiągnęły odpowiednich MCID w tygodniu 24. Okres kontrolowany placebo mógł być zbyt krótki, aby zaobserwować istotne korzyści terapii BUR w odniesieniu do wyników raportowanych przez chorych;
- gojenie złamań lub pseudozłamań w badaniu CL303 było wynikiem eksploracyjnym, niekontrolowanym pod kątem fałszywie dodatniego wyniku i należy je interpretować ostrożnie;
- XLH to przewlekła choroba trwająca całe życie. Brak jest dostępnych długoterminowych danych dla porównania terapii BUR z komparatorem – okres kontrolowany placebo w badaniu CL303 wynosił tylko 24 tygodnie. Długoterminowe dane z otwartej próby, dotyczące leczenia trwającego krócej niż 3 lata, są dostępne tylko dla niewielkiej liczby chorych. Istnieje zatem niepewność co do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu (potencjalnie dożywotniego leczenia);
- w badaniu CL304 ze względu na inwazyjny charakter biopsji przezkostnej, ramię kontrolne nie zostało uwzględnione w projekcie badania, a wartości wyjściowe służyły jako odniesienie dla poprawy wyniku;

<sup>21</sup> Niektóre z wyników zgłaszanych przez chorych mogą być obarczone efektem placebo (gdy wynik poprawia się w grupie stosującej jedynie PLC) lub regresją do średniej (gdy średni wynik jest niezwykle wysoki lub niski na początku badania, a następny pomiar bardziej odzwierciedla prawdziwą średnią)

- w badaniu *BUR02* przeprowadzono analizę eksploracyjną w celu porównania skuteczności burosumabu u uczestników, którzy otrzymali leczenie burosumabem i uczestników, którzy nie otrzymali takiego leczenia w okresie między dwoma badaniami. Interpretacja wyników jest ograniczona ze względu na małą liczbę chorych włączonych do analizy;
- w badaniu *BUR02* leczenie w okresie przejściowym między badaniami nie było rejestrowane, więc nie wiadomo, czy chorzy otrzymywali terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D w tym okresie;
- w czasie badania *CL303* i *BUR02* próbki były analizowane przez różne laboratoria, w związku z czym nie można porównać bezpośrednio wyników: próbki fosforanów w surowicy z obu badań mierzono w różnych laboratoriach centralnych, z różnymi wartościami LLN: 0,81 mmol/l w badaniu fazy III (LLN1) i 0,74 mmol/l w badaniu otwartym. Podobnie próbki dla 1,25 dihydroksywitaminy D z dwóch badań mierzono w różnych laboratoriach centralnych, z różnymi wartościami LLN dla 1,25 dihydroksywitaminy D (43 pmol/l w badaniu fazy III [LLN1]; 48 pmol/l w badaniu otwartym [LLN2]) i TmP/GFR (0,81 i 0,80–1,00 mmol/l);
- w badaniu *Insogna 2024* czas trwania obserwacji był stosunkowo krótki, a liczba włączonych chorych niewielka. Jednak, pomimo tego BUR wykazał znaczące zmiany w tych samych kluczowych punktach końcowych, które zostały wykazane w znacznie większym i dłuższym badaniu rejestracyjnym *CL303*.
- w badaniu *Insogna 2024* BUR nie wykazał mierzalnych zmian w tempie syntezy ATP u nieleczonych wcześniej chorych na XLH, pomimo istotnej poprawy w 2 z 3 testów funkcji mięśni. W tym badaniu tempo syntezy ATP zostało ocenione w mięśniach podczas spoczynku, gdyż nie jest możliwe przeprowadzenie tej analizy, podczas ćwiczeń. Możliwe, że wyjaśnia to brak zmian w tempie syntezy ATP. Prawdopodobnie istnieje możliwość zaobserwowania zmiany wskaźników syntezy ATP w mięśniach, gdyby badanie zostało przedłużone;
- w badaniu *Orlando 2024* brała udział niewielka liczba chorych. Jednak należy wziąć pod uwagę fakt, że XLH jest rzadką chorobą, a uczestnicy musieli ukończyć ocenę przed leczeniem i następnie oceny po 6. i 12. miesiącach podczas pandemii COVID-19;
- w badaniu *Orlando 2024* szczegóły dotyczące patologii układu mięśniowo-szkieletowego uzyskano z istniejących rejestrów i nie przeprowadzono żadnych szczegółowych badań przesiewowych; w związku z tym uczestnicy mogli mieć niezgłoszoną subkliniczną chorobę zwyrodnieniową stawów lub inne patologie;

- w badaniu *Arcidiacono 2023* brała udział niewielka liczba chorych z 2 ośrodków oraz stosowano BUR tylko w ustalonej dawce (1 mg/kg masy ciała) bez możliwości modyfikacji dawkowania. Dodatkowo w publikacji *Arcidiacono 2025* zwrócono uwagę, że mała liczebność próby może ograniczać odniesienie wyników dla ogólnej populacji chorych z XLH. Ograniczona liczba uczestników uniemożliwiła przeprowadzenie analiz regresji wieloczynnikowej w celu pełnego zbadania interakcji między różnymi zmiennymi początkowymi a odpowiedzią na leczenie. Należy jednak pamiętać, że XLH jest chorobą rzadką, co negatywnie wpływa na możliwość włączenia wystarczająco dużej liczby chorych do udziału w badaniach klinicznych. Ponadto specyficzne kryteria dostępu do burosumabu we Włoszech mogły spowodować wybranie zawężonej grupy chorych;
- w badaniu *Arcidiacono 2023* parametry fizyczne mierzono 4 tygodnie po każdym wstrzyknięciu BUR, podczas gdy jego wyraźniejszy wpływ na stężenie fosforanów w surowicy odnotowano 2 tygodnie po wstrzyknięciu leku. Ponadto, chorzy zgłaszali lepsze wyniki w ocenie sprawności fizycznej i zdolności do pracy w czasie pierwszych dwóch tygodni po wstrzyknięciu BUR niż w czasie kolejnych dwóch, co świadczy o tym, że dawkowanie BUR lub odstęp między wstrzyknięciami należy modyfikować w celu optymalizacji efektów klinicznych u pojedynczych chorych;
- w badaniu *Arcidiacono 2025* nie uwzględniono grupy kontrolnej, co utrudnia przypisanie poprawy wyników zgłaszanych przez chorych wyłącznie BUR, bez uwzględnienia innych potencjalnych czynników zakłócających tj. zmiany w diecie, aktywności fizycznej czy leczeniu wspomagającym;
- w badaniu *Arcidiacono 2023* jeden chory miał autonomiczną nadczynność przytarczyc i był leczony cynakalcetem oprócz BUR, w związku z czym wykazano u niego wyraźniejszą tendencję do obniżania stężenia fosforanów w surowicy poniżej prawidłowego zakresu po wstrzyknięciach BUR;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ze względu na fakt, iż badanie *XLH DMP* stanowiło badanie rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy nie byli monitorowani pod kątem przestrzegania zaleceń terapeutycznych i mogli być włączani lub wyłączani z leczenia w dowolnym momencie, co więcej czas między rejestracją do badania a rozpoczęciem stosowania BUR oraz rzeczywisty czas trwania leczenia między wizytą wyjściową a wizytą w 1. roku, różnił

się u poszczególnych chorych. Dodatkowo czas pobrania próbek do oznaczenia fosforanów był zróżnicowany;

- w badaniu *XLH DMP* kohorta stosująca doustne fosforany i aktywną wit. D była mniej obciążona chorobą (mniej chorych z koślawością nóg i utratą słuchu) w porównaniu z grupą stosującą BUR. Chorzy z większym obciążeniem współistniejących chorób częściej otrzymywali BUR, co mogło wprowadzić potencjalny błąd i wpływać na odpowiedź na leczenie, co podkreśla znaczenie zastosowania w badaniu metody IPTW do korekcji czynników zakłócających. Dodatkowo warto zaznaczyć, że ze względu na brakujące dane i ograniczenia bazy DMP rozpoznawanie współistniejących chorób było utrudnione;
- w badaniu *XLH DMP* różnice w pochodzeniu etnicznym i kraju pochodzenia między kohortami wskazują na ograniczoną dostępność BUR w niektórych regionach. Oprócz tego ponad połowa chorych w kohorcie BUR nie stosowała doustnych fosforanów i aktywnej wit. D na początku badania, jednakże dodatkowa analiza w grupie BUR wykazała porównywalne wyniki dla chorych, którzy zastosowali to leczenie i chorych którzy tego leczenia nie otrzymali;
- w badaniach [REDACTED], *XLH DMP*, *Orlando 2024* i *Krishna 2023* nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu stosowania BUR, ale są to badania obserwacyjne więc należy przyjąć, iż chorzy stosowali BUR w dawce zgodnej z *ChPL Crysvita®*.

## 18. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 18.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BUR

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUR w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dorosłych.

Analizy przeprowadzono na podstawie wyników:

- badania randomizowanego *CL303* porównującego BUR względem PLC;
- badań eksperymentalnych, jednoramiennych: *CL304* oraz *BUR02* (stanowiącego otwarte przedłużenie badania *CL303*) oraz *Insogna 2024*;
- badań obserwacyjnych jednoramiennych: [REDACTED], *Orlando 2024*, *Arcidiacono 2023*, *Arcidiacono 2025* oraz *Krishna 2023*.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego *XLH DMP* (*Florenzano 2025*, [REDACTED]) z grupą kontrolną stosującą terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników z badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

**Tabela 99.**  
**Podsumowanie wyników z badań klinicznych włączonych do analizy**

| Parametr             | Podsumowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badanie CL303        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ocena skuteczności   | <p>W badaniu CL303 częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy &gt;LLN do 24. tygodnia <u>była istotnie statystycznie wyższa w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC (94,1% vs 7,6)</u>. Istotną statystycznie poprawę odnotowano także w przypadku zmiany wartości wskaźnika TmP/GFR oraz stężenia 1,25(OH)2D. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia wapnia w surowicy, 24-godzinne go wydalenia wapnia, stężenia iPTH oraz aktywności BALP. <u>Obserwowano istotną statystycznie poprawę stężenia P1NP i CTx</u>. W 24. tyg. nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w dystansie wg 6MWT względem wartości początkowych, jednak zgodnie z późniejszą, skorygowaną analizą opublikowaną w dokumencie EMA 2020 różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść BUR.</p> <p>W czasie 24. tygodni w grupie leczonej BUR odnotowano poprawę w zakresie najgorszego bólu wg BPI SF, funkcji fizycznych wg WOMAC oraz sztywności wg WOMAC, jednak tylko dla ostatniego parametru <u>odnotowano istotną statystycznie redukcję (poprawę) w porównaniu z PLC</u>.</p> <p>Ważnym punktem końcowym dla dorosłych chorych jest również ocena złamań i pseudozłamań. W 24. tygodniu więcej złamań występujących na początku badania zostało całkowicie wyleczonych w grupie BUR w porównaniu z PLC (43,1% vs 7,7%). Szanse na pełne wyleczenie złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w 24. tyg. były 16,8-krotnie większe w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC. <u>Wynik ten określono jako istotny statystycznie</u>.</p> <p>W analizie zaprezentowano również wyniki przedłużenia badania CL303 (<u>tylko dla grupy BUR → BUR</u>). Wyniki wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwały efekt BUR w zakresie przywracania homeostazy fosforanów;</li> <li>• poprawę aktywności BALP, stężenia P1NP i CTx a także istotne statystycznie zwiększenie dystansu w teście 6MWT;</li> <li>• <u>istotną statystycznie i klinicznie poprawę całkowitego wyniku wg WOMAC oraz w domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne, sztywność i ból;</u></li> <li>• <u>istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza BPI w podskali oceniającej najgorszy ból oraz wpływ bólu na funkcjonowanie chorego;</u></li> <li>• istotną statystycznie poprawę dla wszystkich parametrów oceniających zmęczenie wg BFI (najgorsze zmęczenie, wpływ zmęczenia na funkcjonowanie, całkowite zmęczenie), przy czym <u>klinicznie istotną poprawę raportowano tylko dla najgorszego zmęczenia</u>.</li> </ul> |
| Ocena bezpieczeństwa | <p><u>W badaniu CL303:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie BUR i PLC, tj. odpowiednio u 94,1% chorych i 92,4% chorych, w tym u odpowiednio 44% i 39% związane z leczeniem;</u></li> <li>• w grupach burosumabu i placebo odpowiednio, chorzy zgłaszający AE stopnia 3. lub 4. stanowili 12% w porównaniu z 14%;</li> <li>• <u>liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była niewielka i zbliżona w obu grupach (2,9% w grupie BUR, 3% w grupie PLC) i nie była związana z leczeniem;</u></li> <li>• żaden chorych nie wycofał się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, nie zgłaszano również żadnego przypadku zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu, przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki. Znamienne statystycznie częściej w grupie BUR wystąpiły jedynie zaparcia;</li> <li>• <u>profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny;</u></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Parametr             | Podsumowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, tj. reakcji w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwości, hiperfosfatemii, mineralizacji ektopowej i zespołu niespokojnych nóg.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Badanie CL304        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ocena skuteczności   | <p>W badaniu CL304 głównym punktem końcowym była ocena osteomalacji. U chorych wartość początkowa parametrów histomorfometrycznych wskazywała na zaawansowaną osteomalację u chorych. W badaniu CL304 w 48. tygodniu obserwowano istotną statystycznie redukcję (poprawę) wszystkich parametrów histomorfometrycznych względem wartości początkowych.</p> <p>Stężenie fosforanów w surowicy &gt;LLN (2,5 mg/dl) uzyskali niemal wszyscy chorzy (93%). Obserwowano zatem poprawę średniego stężenia fosforanów, a także wzrost stężenia TmP/GFR oraz aktywności BALP. Poprawa stężenia P1NP i CTx była istotna statystycznie. U większości chorych aktywne pseudozłamania zostały wyleczone. We wszystkich ocenianych domenach kwestionariusza BPI obserwowano poprawę istotną statystycznie. Zmiany były także istotne klinicznie (z wyjątkiem domeny oceniającej nasilenie bólu, dla którego nie określono MCID u chorych na XLH).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ocena bezpieczeństwa | <p>W badaniu CL304 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszali wszyscy chorzy otrzymujący BUR. Żaden chorych nie wycofał się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, nie zgłaszano również żadnego przypadku zdarzenia prowadzącego do zgonu, przerwania leczenia ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Badanie BUR02        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ocena skuteczności   | <p>W badaniu BUR02, stanowiącym otwarte przedłużenie badania CL303, wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długoterminowe stosowanie BUR prowadzi do utrzymania poprawy stężenia fosforanów w surowicy oraz wskaźnika TmP/GFR, co jest zgodne z jego mechanizmem działania;</li> <li>zwiększenie stężenia 1,25(OH)2D;</li> <li>istotną poprawę w funkcjonowaniu, w tym w teście 6MWT, gdzie średni dystans wzrósł z 360 do 443 metrów.</li> <li>istotną poprawę wyników zgłaszanych przez chorych w kwestionariuszach WOMAC, BFI i BPI-SF. <u>Poprawa wyniku w kwestionariuszu WOMAC była istotna klinicznie w domenie dot. funkcjonowania fizycznego i sztywności;</u></li> <li><u>istotną klinicznie poprawę w kwestionariuszu BPI-SF (wpływ bólu na funkcjonowanie, najgorszy ból).</u></li> </ul> <p>Ponadto w czasie badania zmniejszyła się konieczność stosowania leków przeciwbólowych. W przeprowadzonej w badaniu analizie w podgrupach chorych stosujących i niestosujących BUR w przerwie między badaniem CL303 i BUR02 wykazano, iż przerwy w stosowaniu BUR prowadziły do utraty osiągniętych korzyści, jednak po wznowieniu leczenia wyniki wracały do wcześniejszych poziomów.</p> |
| Ocena bezpieczeństwa | <p>W czasie badania BUR02 nie odnotowano wystąpienia ciężkich TEAE oraz TEAE o 4. lub 5. stopniu nasilenia. Ciężkie TEAE związane z leczeniem wystąpiły u 3% chorych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Badanie Insogna 2024 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ocena skuteczności   | <p>W badaniu Insogna 2024:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w 10. tygodniu wykazano u chorych <u>istotny wzrost stężenia fosforanów</u> w surowicy i wskaźnika TmP/GFR;</li> <li>nie odnotowano zmiany stężenia wapnia w moczu, PTH ani 25 (OH)D w surowicy;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Parametr                                           | Podsumowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie obserwowano również istotnych statystycznie zmian w wewnątrzkomórkowym stężeniu nieorganicznych fosforanów w tkance kostnej i mięśniowej ani zmian w tempie syntezy ATP na czczo w obrębie grupy mięśni płaszczkowatych/ brzuchatych prawej łydki;</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy nieznacznie wzrosło, jednak bez znaczenia klinicznego;</li> <li><u>aktywność BALP wzrosła istotnie statystycznie o 26% w 10. tygodniu;</u></li> <li><u>wyniki zgłaszane przez chorych, takie jak ból, sztywność i zmęczenie, uległy istotnej statystycznej poprawie odpowiednio o 35%, 32% i 28%;</u></li> <li>testy oceniające funkcje mięśniowe, w tym 6MWT, STS i TUG również wykazały poprawę, a dla pierwszych dwóch zmiana była istotna statystycznie;</li> <li>w większości przypadków nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w wynikach testów oceniających siłę kończyn dolnych i górnych.</li> </ul> <p>W badaniu <i>Insignia 2024</i> testy siły poszczególnych mięśni kończyn dolnych były w dużej mierze prawidłowe na początku i nie poprawiały się z czasem.<br/> <u>To może wyjaśniać brak poprawy w szybkościach syntezy ATP.</u></p> <p><u>Stężenie fosforanu alkalicznego pod koniec badania było wyższe w porównaniu z wartością wyjściową, co wskazuje na aktywację procesu przebudowy szkieletu.</u></p> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-top: 10px;"></div> |
| <b>Badanie Orlando 2024</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ocena skuteczności</b>                          | <p>Na podstawie wyników badania <i>Orlando 2024</i> wykazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie BUR prowadzi do <u>istotnego wzrostu stężenia fosforanów w surowicy,</u> które zwiększyło się o 45% w czasie pierwszych 6 miesięcy;</li> <li>po 6 miesiącach leczenia maksymalna <u>siła kończyn dolnych</u> wzrosła o 9% w stosunku do wartości wyjściowej;</li> <li>siła uścisku dłoni poprawiła się, osiągając wzrost o 5% po 6 miesiącach i 10% po 12 miesiącach;</li> <li>wyniki testu 6MWT nie wykazały istotnych zmian w obu okresach obserwacji;</li> <li>ogólna aktywność fizyczna chorych wzrosła o 65 minut tygodniowo po 6 miesiącach, jednak czas siedzenia nie uległ istotnej zmianie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Badanie Arcidiacono 2023 i Arcidiacono 2025</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Parametr                    | Podsumowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ocena skuteczności          | <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano istotny wzrost <u>stężenia fosforanów</u> w surowicy w czasie 6 miesięcy leczenia BUR, jednak po 6 mies. u większości chorych stężenie fosforanów wróciło do wartości poniżej normy<sup>22</sup>;</li> <li><u>wzrost stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D</u> był istotny statystycznie i utrzymywał się do 6. miesiąca badania, jednak wynikał ze stosowania cholekalcyferolu przez chorych. Nie wystąpiła zmiana w stężeniu PTH, hemoglobiny ani masy mięśni szkieletowych;</li> <li><u>aktywność BALP</u> była istotnie statystycznie niższa w 12., 18. i 24. miesiącu badania;</li> <li>obserwowano istotny statystycznie wzrost <u>wskaźnika TmP/GFR</u>;</li> <li>odnotowano wzrost w stężeniu CTx, jednak nie był on znamieny statystycznie;</li> <li>odnotowano poprawę w wynikach <u>testów sprawności fizycznej</u>, w tym istotną statystycznie poprawę w teście wstawania z pozycji siedzącej i chodzenia na 10 metrów, a odsetek chorych osiągających prawidłowe wyniki wzrósł z 25% do 88%;</li> <li>wyniki kwestionariusza dot. zmęczenia poprawiły się istotnie w 8. i 16. tygodniu, a efekty te były stabilne do końca badania;</li> <li>stwierdzono <u>istotną statystycznie poprawę wyników w domenie bólu i życia w kwestionariuszu BPI</u>.</li> </ul> <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>istotnie statystycznie wyższy <u>wzrost stężenia fosforanów</u> w surowicy względem wartości początkowych zarówno w populacji ogólnej jak i w kohorcie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie;</li> <li><u>wzrost stężenia PTH</u> w surowicy względem wartości początkowych w kohorcie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie, jednakże zmiana ta nie była istotna statystycznie;</li> <li><u>wzrost wskaźnika TmP/GFR</u> względem wartości początkowych w kohorcie chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie w czasie ok. 12 mies. obserwacji, jednakże nie podano istotności statystycznej tej zmiany;</li> <li>istotnie statystycznie zmiany względem wartości początkowych w poszczególnych kategoriach domeny bólu kwestionariusza BPI w populacji chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie;</li> <li>poprawę wyniku w kwestionariuszu WOMAC względem wartości początkowych zarówno w wyniku całkowitym jak i w poszczególnych domenach w populacji chorych z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie. Wszystkie zmiany względem wartości początkowych były istotne statystycznie.</li> </ul> |
| Badanie <i>Krishna 2023</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>22</sup> Spadek wpływu terapii BUR na stężenie fosforanów w surowicy wraz z upływem czasu terapii można przypisać mechanizmom kontrregulacyjnym, ponieważ zmiana stężenia fosforanów w surowicy w odpowiedzi na burosumab może wspierać wydzielanie FGF23 przez osteocyty, co może w konsekwencji obniżać stężenie fosforanów w surowicy podczas leczenia. Dodatkowo, w badaniu *Arcidiacono 2023* brała udział niewielka liczba chorych z 2 ośrodków oraz stosowano BUR tylko w ustalonej dawce (1 mg/kg masy ciała) bez możliwości modyfikacji dawkowania. Dawkowanie BUR lub odstęp między wstrzyknięciami należy modyfikować w celu optymalizacji efektów klinicznych u pojedynczych chorych. [Arcidiacono 2023]

| Parametr           | Podsumowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ocena skuteczności | <p>W badaniu <i>Krishna 2023</i> wykazano istotny wzrost <u>stężenia fosforanów</u> w surowicy po 52 tygodniach leczenia BUR, co potwierdza skuteczność terapii. Spośród 23 chorych, u których wykonano scyntyografię kości, u 9% odnotowano <u>wyleczenie złamania</u>, a u 13,0% częściowe wygojenie złamania. U 9% chorych wystąpiło nowe podejrzan ognisko złamania. W wyniku stosowania BUR 42,9% chorych, którzy wcześniej <u>przyjmowali opioidy</u>, <u>zaprzerstało ich stosowania</u>, a zmiana ta była istotna statystycznie. Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L wskazały na największą poprawę uzyskaną w domenach bólu oraz wykonywania codziennych czynności. Dla <u>testu 6MWT</u> wykazano istotną poprawę wyniku, <u>a wynik powyżej MCID uzyskało 32% chorych</u>. Nie odnotowano jednak istotnej poprawy względem wartości wyjściowej wyniku testu TUG w czasie 12 miesięcy obserwacji. Odnotowano poprawę wyniku w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu, jednak nie była ona istotna statystycznie.</p> |

## 18.2. Badanie *XLH DMP* – BUR vs terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej tj. *XLH DMP* wykazano, że leczenie BUR prowadzi do istotnej poprawy stężenia fosforanów w surowicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Po roku obserwacji aż 65,6% chorych w grupie BUR osiągnęło stężenie fosforanów >LLN, co stanowi istotny wzrost w porównaniu do 29,9% w grupie stosującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. Ponadto stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy wzrosło o 19,4 pg/ml w grupie BUR, co również było istotnie statystycznie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. Średnia zmiana stężenia nienaruszonego PTH była większa w grupie BUR, z redukcją o 13,8 pg/ml w porównaniu do wzrostu o 11,8 pg/ml w grupie kontrolnej.

Wyniki kwestionariusza WOMAC wskazały na istotną poprawę w zakresie bólu i funkcjonowania fizycznego w grupie BUR w porównaniu do grupy stosującej doustne fosforany i aktywną witaminę D, natomiast w zakresie sztywności zaobserwowano tendencję do poprawy wyniku w grupie badanej, ale bez istotnej statystycznie różnicy. Ponadto istotnie statycznie więcej chorych w grupie BUR w porównaniu do grupy kontrolnej osiągnęło wynik w kwestionariuszu WOMAC >MCID dla domen oceniających ból oraz funkcjonowanie fizyczne, także w całkowitym wyniku. Po 1. roku obserwacji wyniki kwestionariusza PROMIS poprawiły się istotnie statystycznie względem wartości początkowych w grupie BUR w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo w teście TUG chorzy z grupy BUR osiągnęli lepsze wyniki niż chorzy z grupy kontrolnej, co sugeruje poprawę mobilności.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *XLH* są zgodne z wynikami obserwowanymi w badaniach klinicznych BUR. Burosumab zachowuje korzystny profil bezpieczeństwa u dorosłych z XLH. Całościowa analiza danych nie wykazała nowych sygnałów bezpieczeństwa, w tym ryzyka nefrokalcynozy, niewydolności nerek, powikłań neurologicznych czy problemów w okresie ciąży i laktacji. Ogólnie bilans korzyści i ryzyka BUR u dorosłych z XLH pozostaje korzystny.

Na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazano, że chorzy leczeni BUR osiągnęli lepsze wyniki badań krwi, większe zmniejszenie bólu, poprawę funkcji fizycznych i mobilności w porównaniu z chorymi przyjmującymi doustne fosforany i aktywną wit. D.

### 18.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem BUR jest podobne w populacji dorosłych oraz w populacji dzieci. Istotne potencjalne zagrożenia obejmują: hiperfosfatemię (częściej występującą u dorosłych), mineralizację ektopową, zwiększone stężenie PTH.

BUR wywiera trwały korzystny wpływ na wzrost stężenia fosforanów w surowicy co przekłada się na jakość życia chorego z XLH. W związku z powyższym stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny.

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla burosumabu wykorzystano dane pochodzące z dokumentów *ChPL Crysvita®*, *FDA 2023* oraz z bazy ADRReports i WHO UMC.

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku wg *ChPL Crysvita®* oraz dokumentu *FDA 2023* były: ból pleców, reakcje w miejscu podania, ból głowy, zakażenie zęba, obniżenie stężenia witaminy D, skurcze mięśni, zespół niespokojnych nóg, zawroty głowy i zaparcia. Znaczna część powyższych zdarzeń jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu choroby, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.

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

### 18.4. Wnioski

Analiza skuteczności burosumabu względem PLC wykazała znamienne przewagę burosumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Dowody z badań klinicznych wskazują, że burosumab zwiększa stężenie fosforanów we krwi skuteczniej niż PLC. Dowody kliniczne wskazują również, że osoby przyjmujące burosumab mogą odczuwać zdecydowanie mniejszy ból i zmęczenie. Wyniki dotyczące terapii BUR stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazują, że leczenie to wiąże się ze statystycznie i klinicznie istotną poprawą zgłaszanego przez chorych bólu, sztywności, funkcjonowania fizycznego i HRQL wraz z normalizacją i trwałą poprawą stężenia fosforanów w surowicy. Dodatkowo nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach leczenia po 1. roku obserwacji pomiędzy chorymi otrzymującymi doustne

---

fosforany i aktywną wit. D na początku badania, a chorymi, którzy nie otrzymywali tego leczenia w momencie rozpoczęcia badania. Początkowy stan leczenia terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną wit. D nie ma istotnego wpływu na skuteczność leczenia BUR. **Powyższe wyniki wskazują na korzystny efekt działania BUR związany z przywracaniem homeostazy fosforanów.**

Profil bezpieczeństwa burosumabu u osób dorosłych uznano za zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania burosumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę kliniczną odnośnie dostępu chorych dorosłych do skutecznego leczenia XLH, oraz uwzględniając wyniki przedstawionych w raporcie badań klinicznych, wskazujących na skuteczność leczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stwierdzono, iż **zasadnym jest stosowanie burosumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii XLH u chorych dorosłych.**

---

## 19. Dyskusja

Krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X jest rzadkim schorzeniem wywołanym przez mutacje powodujące utratę funkcji w genie PHEX. Mutacje PHEX mogą upośledzać inaktywację czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hormonu wydzielanego przez osteocyty odgrywającego kluczową rolę w homeostazie fosforanów [Arcidiacono 2023]. Wzrost stężenia FGF23 w surowicy u chorych z XLH prowadzi do zahamowania kanalikowego wchłaniania zwrotnego i jelitowego wchłaniania fosforanów, zmniejszenia stężenia fosforanów w surowicy i w efekcie do rozwoju osteomalacji [Arcidiacono 2023].

U chorych z XLH mogą występować deformacje kończyn, takie jak koślawość kolan lub szpotawość, a także odnotowuje się nieproporcjonalnie niski wzrost z krótszymi kończynami oraz nadwagę lub otyłość. Choroba związana jest z defektami neurologicznymi, złamaniami, pseudozłamaniami i nieprawidłowościami w obrębie jamy ustnej i zębów, takimi jak wady szkliwa, ropnie, czy zapalenie przyzębia. Osteomalacja (słaba mineralizacja kości) oraz uszkodzenia związane z krzywicą w dzieciństwie mogą skutkować ciężką niepełnosprawnością u dorosłych chorych związaną z powikłaniami takimi jak choroba zwyrodnieniowa stawów, entezopatie (zwapnienia ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), zwężenie kanału kręgowego, bóle kości (w tym przewlekły ból pleców) i utrata słuchu. Oprócz tych zmian u chorych z XLH może rozwinąć się miopatia, która charakteryzuje się zmniejszoną gęstością mięśni szkieletowych oraz osłabieniem. XLH wiąże się również ze znacznym zmęczeniem chorych [Arcidiacono 2023, Insogna 2024].

Do niedawna, jedyną terapią stosowaną u objawowych<sup>23</sup> chorych dorosłych stanowiła terapia, na którą składają się doustny fosfor i aktywna witamina D. Terapia ta nie zapobiega wielu długoterminowym powikłaniom XLH u dorosłych, takim jak entezopatia i utrata słuchu. Leczenie obejmujące doustne fosforany i aktywną witaminę D może ponadto wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych, nefrokalcynozy, upośledzenia czynności nerek i nadczynności przytarczyc [Kamenicky 2023, Insogna 2018].

<sup>23</sup> W tym chorych z bólem mięśniowo szkieletowym, pseudozłamaniami, problemami stomatologicznymi, planowanymi zabiegami ortopedycznymi lub dentyścycznymi lub biochemicznymi dowodami osteomalacji

Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D wymaga skrupulatnego przestrzegania zaleceń przez chorych i częstego monitorowania w celu dostosowania dawki, a leki przyjmowane są wielokrotnie w ciągu doby co prowadzi do dużych dziennych wahań stężenia fosforanów w surowicy i dużej dawki fosforanów dostarczanych do nerek [Kamenicky 2023, Insogna 2018]. Powikłania te mogą się nasilać wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Dlatego też profil korzyści/ryzyka dla długoterminowej terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D u dorosłych z XLH jest niepewny [Insogna 2018].

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Crysvita® (burosumab) w ramach wnioskowanego Programu lekowego. Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu fibroblastów 23. Burosumab, ze względu na innowacyjny mechanizm działania, bezpośrednio wpływa na stężenie fosforanów w surowicy, gdyż poprzez wiązanie się z FGF23 i hamowanie jego sygnału, burosumab zwiększa wchłanianie zwrotne w kanalikach nerkowych i wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego [ChPL Crysvita®]. Zatem terapia BUR wpływa, poprzez normalizację stężenia fosforanów, na patofizjologię choroby, a nie wyłącznie jej objawy. Co ważne, burosumab jest podawany u dorosłych jako zastrzyki podskórne co 4 tygodnie. Leczenie burosumabem jest zatem mniej uciążliwe dla chorego w porównaniu do terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D.

Wnioski dla porównania burosumabu z placebo pochodzą z randomizowanego badania CL303. Dane dla chorych dorosłych z XLH uzupełniono o wyniki z otwartej fazy przedłużonej (BUR02), wyniki z jednoramiennych badań eksperymentalnych CL304 i Insogna 2024 oraz danych z rzeczywistej praktyki klinicznej z badań obserwacyjnych. Na ich podstawie stwierdzono spójność efektu klinicznego uzyskiwanego u chorych leczonych burosumabem.

W badaniu fazy III – CL303 wykazano, że podawanie BUR co 4 tyg. przez 24 tyg. wiązało się z szybką normalizacją stężenia fosforu w surowicy. około 17-krotnie większym prawdopodobieństwem gojenia się złamań i znaczną redukcją sztywności w porównaniu z PLC. Statystycznie istotna poprawa wyników była obserwowana wcześniej i utrzymywała się do 96. tyg. leczenia. W badaniu CL303, wpływ burosumabu na normalizację stężenia fosforanów w surowicy, głównego czynnika przyczyniającego się do patofizjologii i postępu choroby XLH, uznano za klinicznie istotny w populacji dorosłych chorych objawowych. Odnotowano także korzystny wpływ terapii BUR w zakresie drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych związanych z objawami XLH. Dane przedstawione w raporcie wskazują zatem, że szybka poprawa homeostazy fosforanowej wywołana leczeniem BUR jest związana

ze zmniejszeniem znacznego obciążenia chorobą, które nagromadziło się w ciągu całego życia u dorosłych z XLH.

Wyniki z włączonych do analizy badań klinicznych u dorosłych z XLH wskazują, że terapia BUR powoduje znaczącą poprawę defektu mineralizacji, który objawia się klinicznie jako złamania związane z osteomalacją oraz ból kości u dorosłych [Insogna 2019]. Gojenie się złamań i psedozłamań podczas terapii BUR wynika z poprawy mineralizacji i przebudowy kości [Portale 2019]. Fakt iż burosumab wpływa na zmniejszenie nadmiernej częstości występowania złamań, potwierdzają także wyniki przedstawione w raporcie na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w *Programie Wczesnego Dostępu*, a także dane z długoterminowego badania BUR02.

Eksperti kliniczni NICE podkreślili, że kości osób z XLH różnią się od kości osób z innymi schorzeniami, takimi jak osteoporoza. W przebiegu XLH kości są często szersze i mają większą gęstość a złamania mogą mieć wieloczynnikowe pochodzenie. Wpływ terapii BUR na mineralizację kości w XLH prowadzi do zmniejszenia czynnika związanego z częstością występowania złamań. Ponadto zwiększona siła mięśni i zmniejszone stosowanie opioidów mogą zmniejszyć ryzyko upadków, a zatem w konsekwencji złamań. Eksperti NICE wskazują także na wpływ terapii BUR na zwiększoną pewność siebie chorych podczas chodzenia, poczucie siły i mniejsze obawy o złamania podczas poruszania się [NICE 2024].

Wyniki badań przedstawionych w raporcie wskazują także, że BUR wpływa korzystnie na wyniki zgłaszane przez chorych tj. ból, sztywność, zmęczenie. Korzyścią z terapii BUR jest zwiększona witalność, gdyż chorzy z XLH zwiększają swoją aktywność z uwagi na zmniejszenie poziomu bólu, który odczuwali wcześniej.

Należy podkreślić iż w przypadku XLH występują liczne przyczyny bólu mięśniowo-szkieletowego. Poprawa metabolizmu fosforanów, osteomalacji i gojenia złamań dzięki leczeniu BUR może rozwiązać główną przyczynę bólu u dorosłych z XLH, ale nie należy oczekiwać że poprawa homeostazy fosforanów będzie wpływać na każdą przyczynę bólu lub upośledzenia fizycznego u osób z długotrwałą chorobą [Insogna 2018].

Wiele czynników może przyczyniać się do uzyskania korzyści z terapii burosumabem w zakresie zachorowalności i śmiertelności. Korzyści z poprawy stężenia fosforanów w surowicy skutkują poprawą objawów i zwiększoną aktywnością fizyczną oraz znaczną redukcją bólu, co może prowadzić do lepszego stanu zdrowia psychicznego i zmniejszenia

stosowania leków przeciwbólowych, w tym stosowania opioidów. Poprawa aktywności fizycznej może zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [NICE 2024].

Należy zauważyć iż w publikacji *Herve 2024* wskazano także, że stosowanie BUR znacznie zmniejsza częstość występowania zakażeń stomatologicznych, osiągając 86,4% redukcji, w porównaniu do 55,9% w przypadku terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. Porównania u tych samych chorych leczonych naprzemiennie BUR i fosforanami z witaminą D potwierdziły, że BUR jest skuteczniejszy w redukcji zakażenia. Wyniki sugerują, że BUR jest skuteczniejszy w zakresie utrzymania zdrowia jamy ustnej u dorosłych chorych na XLH w porównaniu do braku leczenia lub terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D [Herve 2024].

Analiza profilu bezpieczeństwa burosumabu wykazała, że jest on akceptowalny. Przeważająca większość zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Profil ryzyka burosumabu u dorosłych jest zgodny z profilem ryzyka u dzieci z wyjątkiem hiperfosfatemii, która potencjalnie może występować częściej u dorosłych [EMA 2020].

Co ważne, terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D wiąże się z ryzykiem wystąpienia nefrokalcynozy, upośledzenia czynności nerek i nadczynności przytarczyc. Natomiast wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że leczenie BUR nie wiązało się z wzrostem stężenia iPTH w osoczu ani rozwojem lub postępem ektopowej mineralizacji nerek lub serca [Insogna 2018].

XLH to rzadka choroba, więc wszelkie dowody na długoterminowy wpływ leczenia są ważne. Należy zatem podkreślić iż w raporcie uwzględniono dane długoterminowe z przedłużenia badania CL303 (do 96 tyg.) a także dane z badania BUR02 stanowiącego fazę przedłużoną badania CL303 (kolejne 48 tyg. leczenia BUR).

Zastosowanie IPTW w badaniach obserwacyjnych pozwala na analizę bardziej podobnych populacji poprzez zrównoważenie potencjalnych mierzalnych czynników zakłócających między kohortami. W literaturze coraz częściej stosuje się IPTW, w tym do szacowania średnich efektów leczenia w różnych kontekstach opartych na danych rzeczywistych. Instytut NICE opracował ramy wytycznych dotyczących najlepszych praktyk w badaniach danych rzeczywistych, wskazując IPTW jako metodę radzenia sobie z brakiem danych, błędem selekcji i obserwowanymi czynnikami zakłócającymi. Podobnie FDA w 2023 r. wydała

zalecenia, w których IPTW uznano za wiarygodną metodę korekcji zmiennych dla efektów leczenia [Florenzano 2025].

W badaniu *XLH DMP* charakterystyki wyjściowe oraz dane z wywiadu medycznego były lepiej zrównoważone między grupami po zastosowaniu IPTW, jednakże istotne różnice między kohortami uniemożliwiły wyrównanie pewnych cech, tj. kraj czy pochodzenie etniczne, które nie były uwzględnione w modelu skłonności. Jednakże wyniki analizy z badania rzeczywistej praktyki klinicznej są w dużej mierze spójne z wynikami kluczowego badania klinicznego i badań przedłużonych dla burosumabu, a wyniki były generalnie spójne przed i po zastosowaniu IPTW, co wzmacnia wiarygodność wniosków z niniejszej analizy [Florenzano 2025].

**Wiarygodność wewnętrzną analizy** oceniono jako **wysoką**. Wiarygodność wewnętrzna analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. **Wiarygodność zewnętrzną** analizy została oceniona jako **wysoka**. Wiarygodność zewnętrzna analizy oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej.

W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne. Stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Oceniono, iż wnioski wyciągnięte na podstawie badań dla burosumabu w wysokim stopniu można odnieść do populacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (Ali 2025, Dodamani 2024, Kiafzezi 2024, Vaisbich 2024, Wang 2023, CADTH 2020) spełniający kryterium populacji i interwencji. Do wskazanych opracowań wtórnych włączono m.in. badanie CL303, uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Wnioski autorów dot. populacji chorych dorosłych są zbieżne z wnioskami przedstawionymi w raporcie. Należy jednak podkreślić, że niniejszy raport został uzupełniony o dostępne dane długookresowe z badania CL303 i jego otwartej fazy przedłużonej (BUR02).

---

Podsumowując, leczenie XLH u objawowych dorosłych chorych jest znacznie ograniczone. Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D nie wpływa na patofizjologię choroby, ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, jest często źle tolerowana i wymaga ścisłego monitorowania. Lek Crysvita® jest pierwszym lekiem, który wpływa na patofizjologię XLH a nie wyłącznie jej objawy tj. hamuje działanie nadmiaru FGF23. Ponadto należy zwrócić uwagę, iż podawanie burosumabu z uwagi na mniejszą częstość stosowania jest zdecydowanie mniej uciążliwe dla chorych niż terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D.

Burosumab wywiera korzystny efekt na wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Normalizacja stężenia fosforanów w surowicy wpływa korzystnie na poprawę zwapnienia kości oraz objawy takie jak m.in. osłabienie i zmęczenie mięśni. W związku z powyższym zwiększenie stężenia fosforanów w surowicy wykazane podczas leczenia burosumabem u chorych dorosłych jest uważane za istotne klinicznie. Za istotny klinicznie uważa się również pozytywny wpływ burosumabu na mobilność oraz gojenie złamań/pseudozłamań.

**Lek Crysvita® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych z utrzymującymi się objawami hipofosfatemii pomimo terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Crysvita® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu populacji dorosłych z XLH w Polsce.**

---

## 20. Załączniki

### 20.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych

W tabeli poniżej zaprezentowano najważniejsze założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 100.**

**Założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy**

| Badanie | Analiza statystyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CL303   | Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu SAS w wersji 9.4 lub nowszej. Dane ciągłe podsumowano jako średnią i SD lub SE, a dane katégoryczne podsumowano jako n (%). Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności analizowano za pomocą testu Cochra-Mantela-Haenszela, biorąc pod uwagę czynniki stratyfikacji randomizacji (średni ból wg kwestionariusza BPI i region), testowane na dwustronnym poziomie $\alpha=0,05$ . Jeśli wynik pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności był istotny statystycznie, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności analizowano jako grupę na poziomie $\alpha=0,05$ przy użyciu uogólnionego modelu liniowego (GEE) analizy powtarzanych miar, z korektą Hochberga zastosowaną do wielokrotnych testów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CL304   | <p>Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu SAS w wersji 9.4 lub nowszej. Przedstawiono opisowe podsumowania dotyczące punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Zmienne ciągłe zostały podsumowane według liczby badanych, średniej, SD, mediany, minimum i maksimum. Dane katégoryczne podsumowano jako całkowitą liczbę lub odsetek badanych. Histomorfometryczne PK analizowano za pomocą dwustronnego testu t. Jeśli założenie normalności nie zostało spełnione, zastosowano test znakowy dla mediany. Podano 95% wartości CI i p. Dla innych wybranych PK, LS i SE dla zmiany od wartości wyjściowej do 48 tyg. dostarczono przy użyciu GEE, z wykorzystaniem czasu jako zmiennej katégorycznej skorygowanej o pomiar wyjściowy w modelu o złożonej strukturze kowariancji symetrii.</p> <p>Do porównania wyników BMDD przed przyjęciem BUR i po przyjęciu BUR z wartościami referencyjnymi użyto niesparowane testy t lub testy Mann-Whitney, w zależności od potrzeb. Porównanie pomiędzy grupami przed przyjęciem BUR i po przyjęciu BUR przeprowadzono za pomocą sparowanych testów t lub testów Wilcoxona, w zależności od potrzeb. W przypadku analiz korelacyjnych qBEI z danymi histomorfometrii kości opublikowanymi wcześniej w publikacji <i>Insogna 2019</i> oceniono współczynniki korelacji Pearsona. Prawidłowość wyników FTIRI sprawdzono najpierw za pomocą testu Kolmogorov-Smirnov'a. Następnie wyniki porównano za pomocą sparowanych testów t lub testów Wilcoxona. We wszystkich przypadkach istotność statystyczna wynosiła <math>p&lt;0,05</math>.</p> |
| BUR02   | Analizy statystyczne przeprowadzono w SAS .9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Populacja do analizy pierwotnej obejmowała wszystkich uczestników, którzy zostali włączeni do badania fazy 3 i przedłużonego badania z otwartą próbą i odnotowali co najmniej jeden pomiar po wejściu do przedłużenia badania. Dane ciągłe podsumowano jako średnią i SD, natomiast dane katégoryczne jako n (%). Testy kliniczne skuteczności laboratoryjnej oceniono w każdym punkcie czasowym analizy wraz z LLN. PRO i punkty końcowe czynnościowe oceniano jako zmianę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Badanie             | Analiza statystyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>od punktu wyjściowego w badaniu fazy 3. do każdego punktu czasowego analizy do 96. tygodnia w badaniu fazy 3 i w otwartym przedłużeniu badania do 48 tygodnia. Aby zachować spójność z analizą dla badania fazy 3 zgłoszonego wcześniej, przeprowadzono również analizę uogólnionego równania estymacji powtarzanych pomiarów. W analizie eksploracyjnej wpływu przerwania leczenia burosumabem na kliniczne testy laboratoryjne skuteczności, dokładny test Fishera został użyty do porównania liczby uczestników w dwóch grupach z wartościami powyżej LLN na początku przedłużenia badania. Aby ocenić wpływ leczenia burosumabem na PRO i funkcję ambulatoryjną, zmiany w wyniku PRO /odległości 6MWT od punktu wyjściowego w badaniu fazy 3 do początku otwartego przedłużenia badania w obu grupach zostały porównane przy użyciu testu Mann-Whitney.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Insogna 2024</i> | <p>Analizy statystyczne o charakterze opisowym obliczono dla każdej zmiennej wyniku ze stratyfikacją według wizyty początkowej oraz w 10. i 12. tygodniu badania. Dla każdej zmiennej wynikowej zastosowano model powtarzanych pomiarów, z wizytą jako zmienną niezależną (tylko wizyta początkowa, w 10. i 12. tygodniu badania). W celu uwzględnienia podłużnego charakteru danych, zastosowano niestrukturalną strukturę kowariancji między wynikami w różnych wizytach. Oszacowano średnie najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej zmiennej wynikowej z 95% przedziałami ufności (CI) według wizyty. Następnie obliczono różnice parowe średnich LS w każdej wizycie, a dla każdej różnicy podano 95% CI oraz wartość P. Model statystyczny opracowany na potrzeby tego badania uwzględniał fakt, że w odniesieniu do tego samego uczestnika zebrano szereg danych w czasie, przy czym każdy uczestnik badania służył jako jego własna kontrola. W modelu tym dokonano porównań parami między różnymi punktami czasowymi w obrębie danego uczestnika. Dlatego różnice w pomiarach wyjściowych nie miały wpływu na wyniki.</p> <p>Zastosowano model powtarzanych pomiarów, aby uwzględnić dane zbierane w różnych punktach czasowych dla tych samych uczestników. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS wersji 9.4, a zmienne niezależne obejmowały wizyty oraz grupy badanej, z uwzględnieniem dwukierunkowej interakcji między nimi. Wyniki były prezentowane jako średnie najmniejszych kwadratów (LS) z 95% przedziałami ufności (CI). Poziom istotności statystycznej wynosił <math>p &lt; 0,05</math>.</p> |
| <i>Orlando 2024</i> | <p>Dane zostały przedstawione za pomocą średniej (SD) dla zmiennych o rozkładzie normalnym, mediany (IQR) w przypadku zmiennych o rozkładzie obiegającym od normalnego oraz wartości procentowych dla zmiennych kategorycznych. Ze względu na małą liczbę uczestników, różnice płci nie zostały ocenione. Wszystkie parametry zostały ocenione, czy mają rozkład normalny za pomocą testu Shapiro-Wilka i kontroli wzrokowej. Jeśli różnice miały rozkład normalny, do porównania wartości wyjściowych i 6-miesięcznych wartości kontrolnych stosowano sparowane testy t, a w przypadku rozkładów odbiegających od normalnego stosowano testy Wilcoxona. W związku z wysoką powtarzalnością wyników analizy skoków o współczynniku korelacji wynoszącym 0,99 oczekiwano znacznie wyższych wartości korelacji niż 0,5, które są powszechnie stosowane przy obliczaniu wielkości efektów na podstawie różnic. Obliczono również korelacje między zmianami w stężeniu fosforanów w surowicy a miarami funkcji fizycznej. Analizy danych przeprowadzono w programie statystycznym R (wersja 3.6).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>XLH DMP</i>      | <p>Analizę przeprowadzono w oparciu o analizy opisowe obejmujące charakterystykę wyjściową, choroby współistniejące, dane laboratoryjne oraz PRO w obu kohortach. Zmienne ciągłe przedstawiano jako średnie i SE, a zmienne kategoryczne jako liczbę chorych i odsetek. Do porównań między grupami stosowano test t dla prób niezależnych (zmienne ciągłe) oraz test chi-kwadrat. Wszystkie testy były dwustronne; za istotne uznawano <math>p \leq 0,05</math>.</p> <p>PRO oceniano za pomocą wskaźnika WOMAC oraz PROMIS PF. WOMAC znormalizowano do zakresu 0–100 (0 = najlepszy, 100 = najgorszy stan). W PROMIS PF wynik 50 odpowiada średniej populacji USA; niższe wartości oznaczają gorszą sprawność.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Badanie                                                     | Analiza statystyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | <p>W celu ograniczenia zaburzeń wynikających z różnic wyjściowych między kohortami zastosowano IPTW. Najpierw wyznaczano PS w regresji logistycznej, modelując status leczenia na podstawie cech demograficznych i klinicznych z wizyty wyjściowej. Wagi obliczono jako odwrotność prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia; dla oceny ATT przyjmowano wagi równe 1 dla kohorty burosumabu oraz <math>p/(1-p)</math> dla kohorty Pi/D (<math>p = PS</math>). Braki danych dla zmiennych ciągłych uzupełniano metodą wielokrotnej imputacji z pełną specyfikacją warunkową (FCS), wykonując pięć imputacji i uśredniając uzyskane wartości PS. Wagi przycinano do 5. i 95. percentyla, aby ograniczyć wpływ wartości skrajnych.</p> <p>Równowagę między kohortami przed i po zastosowaniu IPTW oceniano przy użyciu SMD; wartości <math>&lt; 0,10</math> interpretowano jako dobrą równowagę, a <math>SMD &gt; 0,25</math> jako wskazujące na istotne niezrównoważenie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><i>Arcidiacono 2023,</i><br/><i>Arcidiacono 2025</i></p> | <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> zmienne ilościowe były raportowane jako średnia (SD) [zakres]. Różnice między wartościami zmiennych ilościowych odnotowane w czasie badania w stosunku do wartości wyjściowych porównano za pomocą testu Wilcozona dla danych sparowanych. Rozkład chorych w grupach oceniano za pomocą testu dokładnego Fishera. Przeprowadzono liniowe korelacje Pearsona między zmiennymi. Analiza statystyczna była dwustronna i przeprowadzono ją na poziomie <math>\alpha = 0,05</math>. Analizę przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego SPSS.</p> <p>W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i>, zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym prezentowano jako średnia <math>\pm</math> SD, a przy rozkładzie nienormalnym jako mediana i IQR. Do porównań między dwiema grupami stosowano test t dla prób niezależnych (dla rozkładu normalnego) lub test Manna–Whitneya (dla rozkładu nienormalnego). W porównaniu par zależnych użyto testu t dla prób zależnych (dla rozkładu normalnego) lub testu rang Wilcozona (dla rozkładu nienormalnego). Zmienne kategoryczne porównywano testem <math>\chi^2</math> lub w razie niespełnienia założeń testem dokładnym Fishera. Korelacje między zmiennymi oceniano współczynnikiem Pearsona lub Spearmana, zależnie od rozkładu i charakteru danych. Przeprowadzono jednoczynnikową i wieloczynnikową regresję liniową; wyniki raportowano jako współczynniki regresji (B) oraz wartości p. Właściwości diagnostyczne oceniano przy użyciu krzywych ROC i pól pod krzywą (AUC), a optymalne punkty odcięcia wyznaczano z wykorzystaniem indeksu Youdena. Za istotne statystycznie uznawano <math>p &lt; 0,05</math>. Analizy wykonano w programie SPSS Statistics for Windows, wersja 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).</p> |
| <p><i>Krishna 2023</i></p>                                  | <p>W badaniu zastosowano sparowane parametryczne lub nieparametryczne statystyki opisowe.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Źródło: opracowanie własne

## 20.2. Załączniki – dodatkowe wyniki skuteczności do badania BUR02

W Załączniku przedstawiono wyniki w podziale na grupy chorych stosujących oraz niestosujących BUR w przerwie między badaniami CL303 i BUR02.

### 20.2.1. Stężenie fosforanów w surowicy

Na początku badania BUR02 poprawa stężenia fosforanów w surowicy w grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami została utrzymana, natomiast u chorych, którzy nie stosowali BUR w przerwie między badaniami stężenie fosforanów w surowicy uległo redukcji (pogorszeniu). Różnica między analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami.

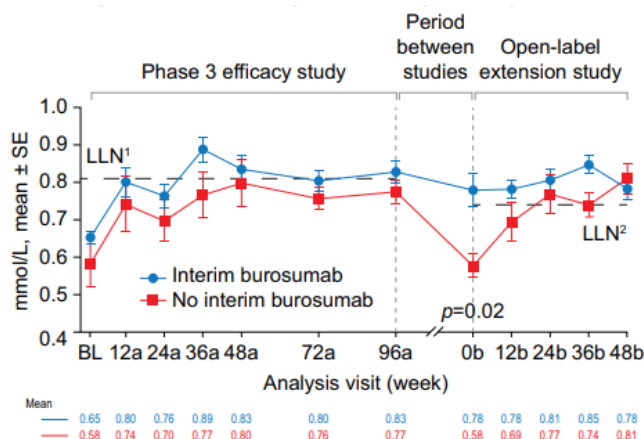
Po wznowieniu leczenia BUR, stężenie fosforanów w surowicy w grupie chorych z przerwą w stosowaniu BUR wzrosło (uległo poprawie) w 48b. tygodniu badania BUR02 w stosunku do stężenia odnotowanego w tygodniu 0b. i wynosiło 0,81 mmol/l. W grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami stężenie zostało utrzymane przez cały okres badania BUR02.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 101.**

**Średnie początkowe i końcowe stężenie fosforanów w badaniu BUR02 – analiza w podgrupach**

| Badanie<br>(publikacja)                 | OBS       | BUR → BUR                                |    |                                             |   |               |
|-----------------------------------------|-----------|------------------------------------------|----|---------------------------------------------|---|---------------|
|                                         |           | Chorzy stosujący BUR<br>między badaniami |    | Chorzy niestosujący<br>BUR między badaniami |   | IS            |
|                                         |           | Średnia (SD)                             | N  | Średnia (SD)                                | N |               |
| Stężenie fosforanów w surowicy [mmol/l] |           |                                          |    |                                             |   |               |
| BUR02<br>(Kamenicky<br>2023)            | 0b. tyg.  | 0,78 (b/d)                               | 23 | 0,58 (b/d)                                  | 7 | TAK<br>p=0,02 |
|                                         | 48b. tyg. | 0,78 (b/d)                               |    | 0,81 (b/d)                                  |   | n/o           |

**Rysunek 58.**
**Średnie stężenie fosforanów w surowicy w czasie badania CL303 oraz BUR02 – analiza w podgrupach**


Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych nie stosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

### 20.2.1.1. Stężenie fosforanów w surowicy >LLN

Na początku badania BUR02 stężenie fosforanów w surowicy >LLN odnotowano u 12 (52,2%) chorych, którzy otrzymali leczenie BUR między badaniami. W grupie chorych, którzy nie otrzymali leczenia BUR nie odnotowano u żadnego chorego stężenia fosforanów w surowicy >LLN. Różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p=0,02$ ) na korzyść chorych stosujących BUR między badaniami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 102.**
**Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy >LLN na początku badania BUR02 – analiza w podgrupach**

| Badanie<br>(publikacja)                           | OBS      | BUR → BUR                                |    |                                              |   |               |
|---------------------------------------------------|----------|------------------------------------------|----|----------------------------------------------|---|---------------|
|                                                   |          | Chorzy stosujący BUR<br>między badaniami |    | Chorzy nie stosujący<br>BUR między badaniami |   | IS*           |
|                                                   |          | n (%)                                    | N  | n (%)                                        | N |               |
| Stężenie fosforanów w surowicy >LLN (0,74 mmol/l) |          |                                          |    |                                              |   |               |
| BUR02<br>(Kamenicky<br>2023)                      | 0b. tyg. | 12 (52,2)                                | 23 | 0 (0,0)                                      | 7 | TAK<br>p=0,01 |

\*wartość p dotyczy różnicy między grupami (koniec cyklu dawkowania) w tygodniu 0b. (testowane przy użyciu dokładnego testu Fishera)

## 20.2.2. Maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów

Na początku badania *BUR02* odnotowano utrzymanie poprawy wskaźnika TmP/GFR w grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami, natomiast u chorych, niestosujących BUR w przerwie między badaniami zaobserwowano redukcję (pogorszenie) wartości wskaźnika TmP/GFR. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie wg danych przedstawionych przez autorów badania.

Odnotowano, iż w grupie chorych z przerwą w stosowaniu BUR wraz ze wznowieniem leczenia BUR, wartość wskaźnika TmP/GFR wzrosła (uległa poprawie) w 48b. tygodniu badania *BUR02* w stosunku do wartości odnotowanej w tygodniu 0b. W grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami zaobserwowano utrzymanie wartości wskaźnika TmP/GFR w tygodniu 48b. w stosunku do wartości początkowej w badaniu *BUR02*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

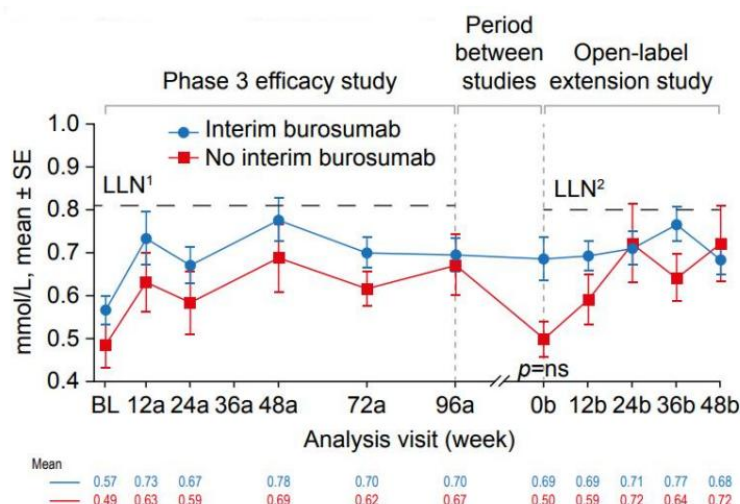
**Tabela 103.**

**Średnia początkowa i końcowa wartość wskaźnika TmP/GFR w badaniu *BUR02* – analiza w podgrupach**

| Badanie<br>(publikacja)          | OBS       | BUR → BUR                             |    |                                          |   |     |
|----------------------------------|-----------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|-----|
|                                  |           | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   | IS  |
|                                  |           | Średnia (SD)                          | N  | Średnia (SD)                             | N |     |
| Wskaźnik TmP/GFR [mmol/l]        |           |                                       |    |                                          |   |     |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023) | 0b. tyg.  | 0,69 (b/d)                            | 23 | 0,50 (b/d)                               | 7 | NIE |
|                                  | 48b. tyg. | 0,68 (b/d)                            |    | 0,72 (b/d)                               |   | n/o |

Rysunek 59.

Średnie wartości wskaźnika TmP/GFR w czasie badania BUR02 – analiza w podgrupach



Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych nie stosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

#### 20.2.2.1. Maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów >LLN

Na początku badania BUR02 wartość wskaźnika TmP/ GFR >LLN odnotowano u 6 (26,1%) chorych, którzy otrzymali leczenie BUR między badaniami. W grupie chorych, którzy nie otrzymali leczenia BUR u żadnego chorego nie odnotowano wartości wskaźnika TmP/ GFR >LLN. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 104.

Częstość występowania TmP/GFR >LLN na początku badania BUR02 – analiza w podgrupach

| Badanie<br>(publikacja)                   | OBS      | BUR → BUR                             |    |                                          |   |     |
|-------------------------------------------|----------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|-----|
|                                           |          | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   | IS* |
|                                           |          | n (%)                                 | N  | n (%)                                    | N |     |
| Wskaźnik TmP/GFR >LLN (0,80; 1,00 mmol/l) |          |                                       |    |                                          |   |     |
| BUR02<br>(Kamenicky 2023)                 | 0b. tyg. | 6 (26,1)^                             | 23 | 0 (0,0)                                  | 7 | NIE |

\*wartość p dotyczy różnicy między grupami w tygodniu 0b. (dokładny test Fischera); p<0,05 uznano za istotne statystycznie

<sup>^</sup>autorzy publikacji podają odsetek wynoszący 29%, źródło niespójności nieznane

### 20.2.3. Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy

Na początku badania *BUR02* w grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami poprawa stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy została utrzymana, natomiast u chorych, którzy nie stosowali BUR w przerwie między badaniami stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy uległo redukcji (pogorszeniu). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie wg wskazań autorów badania.

Po wznowieniu leczenia BUR, w grupie chorych z przerwą w stosowaniu BUR zaobserwowano wzrost (poprawę) stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy w 48b. tygodniu badania *BUR02* w stosunku do stężenia odnotowanego w tygodniu 0b. W grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami stężenie zostało utrzymane w tygodniu 48b. w stosunku do wartości początkowych w badaniu *BUR02*.

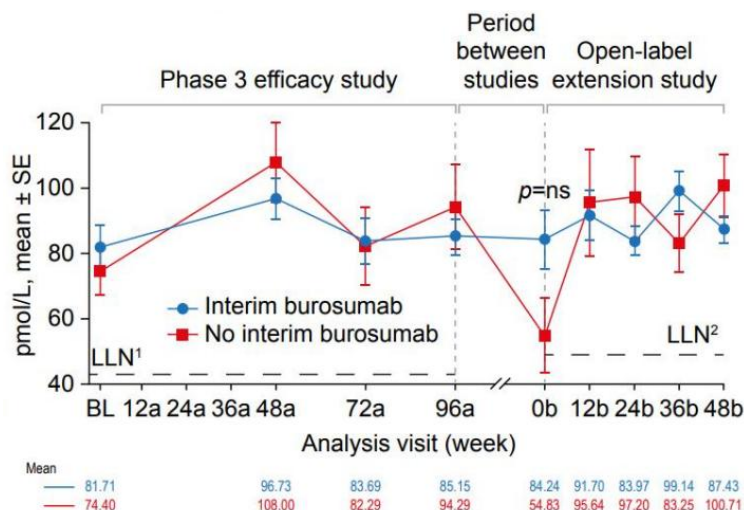
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

**Tabela 105.**

**Średnie stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D na początku i na końcu badania *BUR02* – analiza w podgrupach**

| Badanie<br>(publikacja)          | OBS       | BUR → BUR                             |    |                                          |   |     |
|----------------------------------|-----------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|-----|
|                                  |           | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   | IS  |
|                                  |           | Średnia (SD)                          | N  | Średnia (SD)                             | N |     |
| Stężenie 1,25(OH) [pmol/l]       |           |                                       |    |                                          |   |     |
| <i>BUR02</i><br>(Kamenicky 2023) | 0b. tyg.  | 84,24 (b/d)                           | 23 | 54,83 (b/d)                              | 7 | NIE |
|                                  | 48b. tyg. | 87,43 (b/d)                           |    | 100,71 (b/d)                             |   | n/o |

Rysunek 60.

Średnie stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w czasie badania CL303 oraz BUR02 – analiza w podgrupach


Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych nie stosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

### 20.2.3.1. Stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy >LLN

Na początku badania BUR02 stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy >LLN odnotowano u 19 (82,6%) chorych, którzy otrzymali leczenie BUR między badaniami oraz u 3 (42,9%) chorych, którzy wówczas nie otrzymali leczenia BUR. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 106.

Częstość występowania stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy >LLN na początku badania BUR02 – analiza w podgrupach

| Badanie<br>(publikacja)                           | OBS      | BUR → BUR                             |    |                                          |   |     |
|---------------------------------------------------|----------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|-----|
|                                                   |          | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   | IS* |
|                                                   |          | n (%)                                 | N  | n (%)                                    | N |     |
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D >LLN (48 pmol/l) |          |                                       |    |                                          |   |     |
| BUR02<br>(Kamenicky 2023)                         | 0b. tyg. | 19 (82,6)                             | 23 | 3 (42,9)                                 | 7 | NIE |

\*wartości p dotyczą różnicy między grupami w tygodniu 0b. (dokładny test Fischera); p<0,05 uznano za istotne statystycznie

## 20.2.4. Wynik testu 6MWT

Na początku badania *BUR02* odnotowano utrzymanie poprawy wyników odległości w teście 6MWT w grupie chorych, którzy otrzymali BUR między badaniami, podczas gdy u chorych, którzy nie stosowali BUR między badaniami zaobserwowano powrót wyniku do wartości wyjściowych z badania *CL303*. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wraz ze wznowieniem leczenia BUR w badaniu *BUR02* w grupie chorych, którzy nie stosowali BUR między badaniami wynik odległości w teście 6MWT uległ poprawie w 48b. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie chorych, którzy otrzymali BUR między badaniami zaobserwowano dalszą poprawę wyniku odległości 6MWT w czasie badania *BUR02*.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresie.

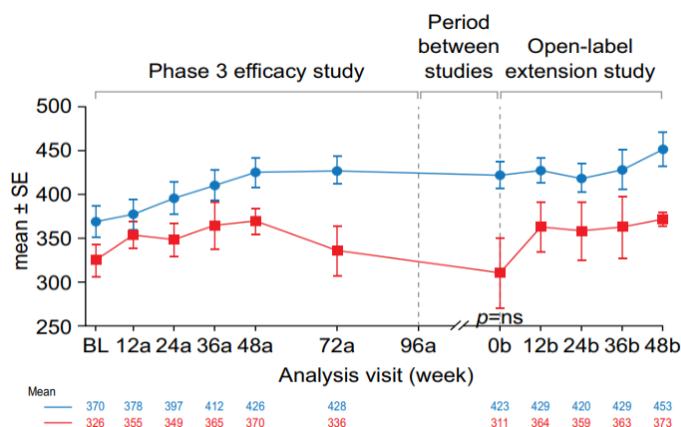
Tabela 107.

**Średnie początkowe i końcowe wartości odległości 6MWT w badaniu *BUR02* – analiza w podgrupach**

| Badanie                                 | OBS       | BUR → BUR                             |    |                                          |   | IS  |
|-----------------------------------------|-----------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|-----|
|                                         |           | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   |     |
|                                         |           | Średnia (SE)                          | N  | Średnia (SE)                             | N |     |
| Dystans 6MWT [metry]                    |           |                                       |    |                                          |   |     |
| <i>BUR02</i><br><i>(Kamenicky 2023)</i> | 0b. tyg.  | 423 (b/d)                             | 23 | 311 (b/d)                                | 7 | NIE |
|                                         | 48b. tyg. | 453 (b/d)                             |    | 373 (b/d)                                |   | n/o |

Rysunek 61.

**Średni dystans 6MWT w czasie badania *CL303* oraz *BUR02* – analiza w podgrupach**



Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych niestosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie *BUR02* (Kamenicky 2023)

## 20.2.5. WOMAC, BPI-SF i BFI

Na początku badania *BUR02* odnotowano utrzymanie poprawy wyników we wszystkich domenach kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF oraz BFI w grupie chorych, którzy otrzymali BUR między badaniami, podczas gdy u chorych, którzy nie stosowali BUR między badaniami zaobserwowano powrót wyników do wartości wyjściowych z badania CL303.

Według danych przedstawionych przez autorów badania, różnica w wartościach początkowych między grupami na początku badania *BUR02* w większości wyników nie była istotna statystycznie. Odnotowano jednak, iż w domenie sztywności kwestionariusza WOMAC, domenie wpływu bólu na funkcjonowanie w kwestionariuszu BPI-SF oraz domenie wpływu zmęczenia na funkcjonowanie w kwestionariuszu BFI różnice w wynikach między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej BUR między badaniami.

W domenie sztywności w kwestionariuszu WOMAC różnica w wartościach w tygodniu 0b. badania *BUR02* w stosunku do wartości wyjściowych badania *CL303* wynosiła 3,6 w grupie chorych stosujących BUR między badaniami, podczas gdy u chorych, którzy nie stosowali BUR między badaniami zaobserwowano powrót wyników do wartości wyjściowych z badania *CL303* (zmiana wyniku -15,3).

Po wznowieniu leczenia BUR, odnotowano poprawę we wszystkich wynikach kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI w grupie chorych z przerwą w stosowaniu BUR w 48b. tygodniu badania *BUR02* w stosunku do stężenia odnotowanego w tygodniu 0b. W grupie chorych stosujących BUR w przerwie między badaniami zaobserwowano dalszą poprawę lub utrzymanie wyników do 48b. tygodnia badania *BUR02*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach.

**Tabela 108.**

**Średnie początkowe i końcowe wartości wyników kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI w badaniu *BUR02* – analiza w podgrupach**

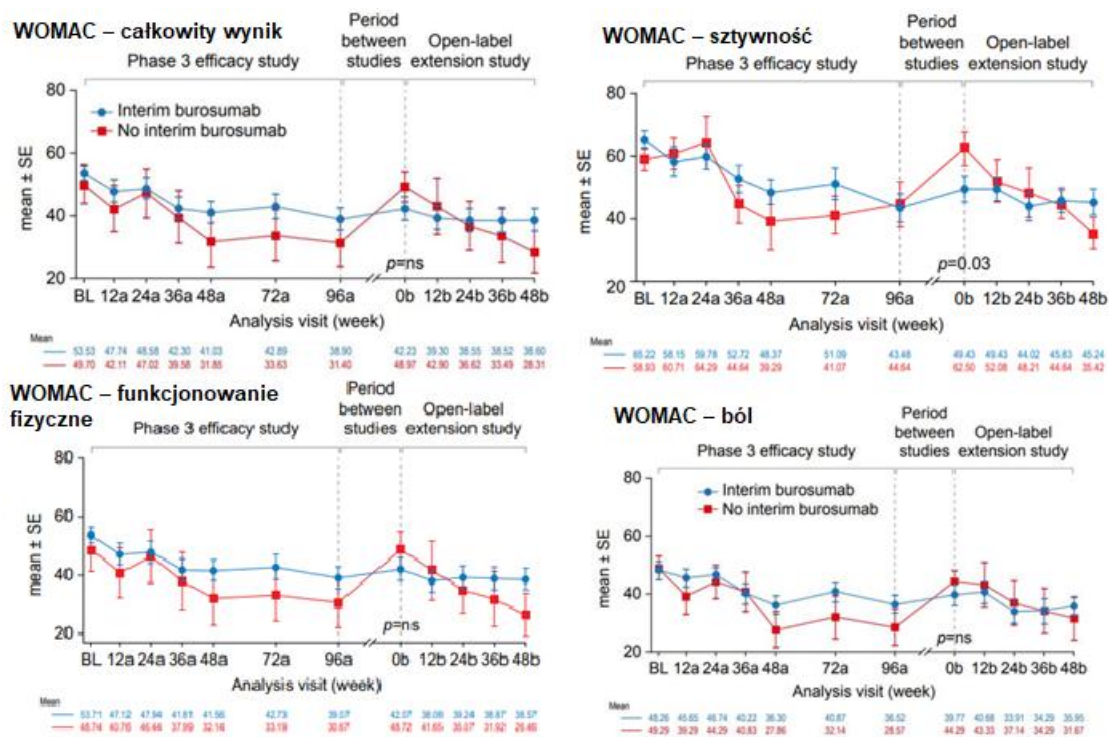
| Badanie                     | OBS       | BUR → BUR       |                                       |    |                                          |   |     |
|-----------------------------|-----------|-----------------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|-----|
|                             |           | Punkt końcowy   | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   | IS* |
|                             |           |                 | Średnia (SE)                          | N  | Średnia (SE)                             | N |     |
| Wynik kwestionariusza WOMAC |           |                 |                                       |    |                                          |   |     |
|                             | 0b. tyg.  | Całkowity wynik | 42,23 (b/d)                           | 23 | 48,97 (b/d)                              | 7 | NIE |
|                             | 48b. tyg. |                 | 38,60 (b/d)                           |    | 28,31 (b/d)                              |   | n/o |

| Badanie                      | OBS       | BUR → BUR                             |                                       |    |                                          |   |               |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|---------------------------------------|----|------------------------------------------|---|---------------|
|                              |           | Punkt końcowy                         | Chorzy stosujący BUR między badaniami |    | Chorzy niestosujący BUR między badaniami |   | IS*           |
|                              |           |                                       | Średnia (SE)                          | N  | Średnia (SE)                             | N |               |
| BUR02<br>(Kamenicky 2023)    | 0b. tyg.  | Sztywność                             | 49,43 (b/d)                           |    | 62,50 (b/d)                              |   | TAK<br>p=0,03 |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 45,24 (b/d)                           |    | 35,42 (b/d)                              |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Funkcjonowanie fizyczne               | 42,07 (b/d)                           |    | 48,72 (b/d)                              |   | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 38,57 (b/d)                           |    | 26,46 (b/d)                              |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Ból                                   | 39,77 (b/d)                           |    | 44,29 (b/d)                              |   | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 35,95 (b/d)                           |    | 31,67 (b/d)                              |   | n/o           |
| Wynik kwestionariusza BPI-SF |           |                                       |                                       |    |                                          |   |               |
| BUR02<br>(Kamenicky 2023)    | 0b. tyg.  | Najgorszy ból (średni wynik)          | 5,19 (b/d)                            | 23 | 6,27 (b/d)                               | 7 | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 4,72 (b/d)                            |    | 5,84 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Najgorszy ból (najwyższy wynik)       | 6,40 (b/d)                            |    | 7,43 (b/d)                               |   | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 5,65 (b/d)                            |    | 6,71 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Wpływ bólu na funkcjonowanie          | 2,78 (b/d)                            |    | 4,61 (b/d)                               |   | TAK<br>p<0,01 |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 2,86 (b/d)                            |    | 3,33 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Nasilenie bólu                        | 3,96 (b/d)                            |    | 5,07 (b/d)                               |   | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 3,10 (b/d)                            |    | 4,43 (b/d)                               |   | n/o           |
| Wynik kwestionariusza BFI    |           |                                       |                                       |    |                                          |   |               |
| BUR02<br>(Kamenicky 2023)    | 0b. tyg.  | Nasilenie zmęczenia                   | 4,49 (b/d)                            | 23 | 5,48 (/d)                                | 7 | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 4,14 (b/d)                            |    | 4,05 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Najgorsze zmęczenie (średni wynik)    | 5,24 (b/d)                            |    | 5,68 (b/d)                               |   | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 5,17 (b/d)                            |    | 5,25 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Najgorsze zmęczenie (najwyższy wynik) | 6,50 (b/d)                            |    | 7,43 (b/d)                               |   | NIE           |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 6,50 (b/d)                            |    | 6,00 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Wpływ zmęczenia na funkcjonowanie     | 2,53 (b/d)                            |    | 4,05 (b/d)                               |   | TAK<br>p<0,01 |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 2,80 (b/d)                            |    | 2,86 (b/d)                               |   | n/o           |
|                              | 0b. tyg.  | Całkowity wynik zmęczenia             | 3,18 (b/d)                            |    | 4,52 (b/d)                               |   | NIE<br>p<0,1  |
|                              | 48b. tyg. |                                       | 3,25 (b/d)                            |    | 3,25 (b/d)                               |   | n/o           |

\*p-wartość dla różnicy między grupami o wartości <0,05 uznano za istotną statystycznie

## Rysunek 62.

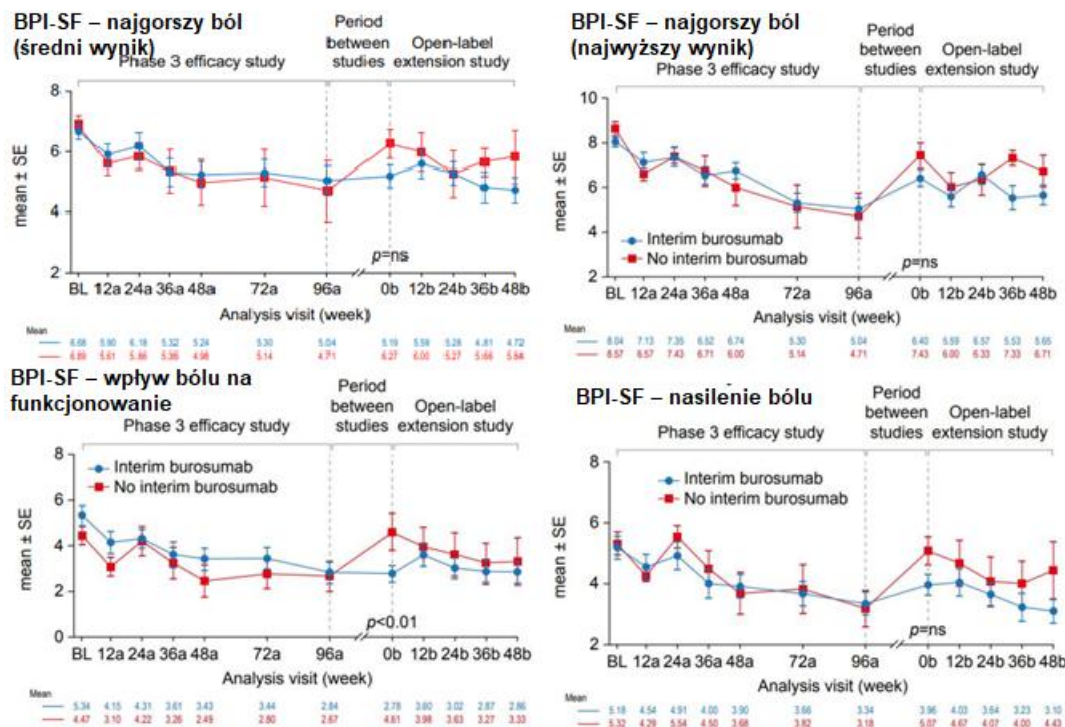
Średnie wyniki kwestionariusza WOMAC w czasie badania CL303 oraz BUR02 – analiza w podgrupach



Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych niestosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

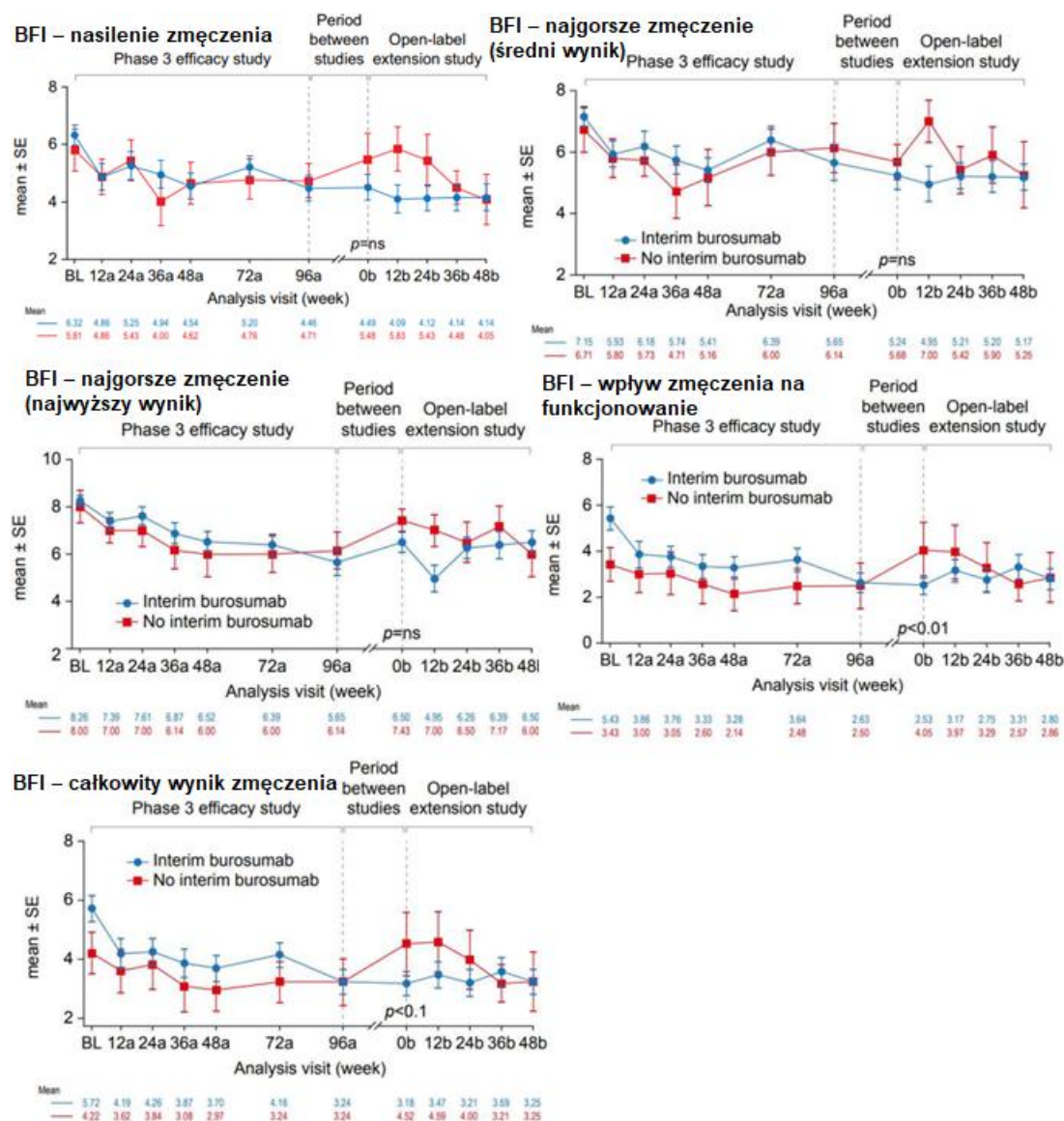
### Rysunek 63.

Średnie wyniki kwestionariusza BPI-SF w czasie badania CL303 oraz BUR02 – analiza w podgrupach



Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych niestosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

**Rysunek 64.**  
**Średnie wyniki kwestionariusza BFI w czasie badania CL303 oraz BUR02 – analiza w podgrupach**



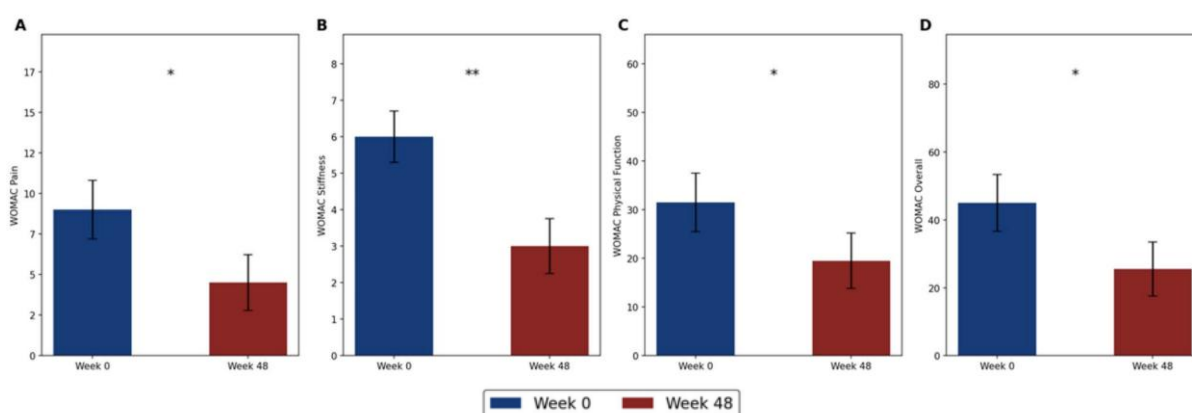
Niebieskim kolorem oznaczono grupę chorych stosujących BUR między badaniami  
Czerwonym kolorem oznaczono grupę chorych niestosujących BUR między badaniami  
Źródło: badanie BUR02 (Kamenicky 2023)

## 20.3. Wyniki skuteczności z badania *Arcidiacono 2025*

W niniejszym rozdziale przedstawiono poglądowo dane graficzne dla zmiany wyników zgłaszanych przez chorych na początku badania *Arcidiacono 2025* oraz po ok. 12 mies. obserwacji.

### Rysunek 65.

Wyniki zgłaszane przez chorych na początku badania oraz po ok. 12 mies. leczenia BUR wg kwestionariusza WOMAC w domenie bólu (A), sztywności (B), funkcji fizycznych (C) oraz wyniku całkowitego (D) w badaniu *Arcidiacono 2025*



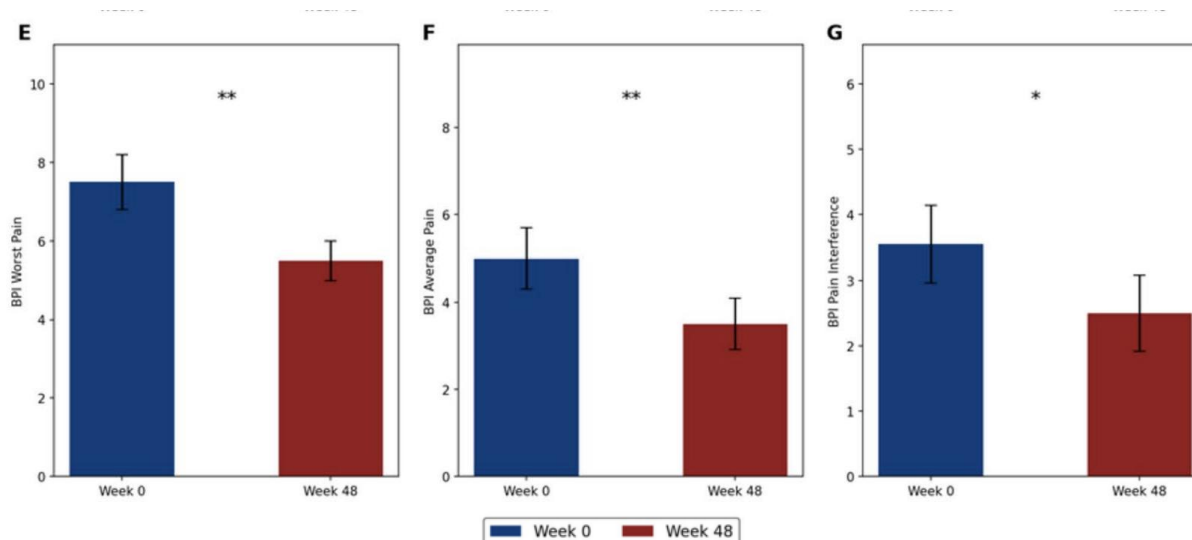
\*wartość  $p < 0,05$

\*\*wartość  $p < 0,01$

Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

### Rysunek 66.

Wyniki zgłaszane przez chorych na początku badania oraz po ok. 12 mies. leczenia BUR wg kwestionariusza BPI w domenie największego bólu (E), średniego bólu (F) oraz wpływu bólu na funkcjonowanie (G) w badaniu *Arcidiacono 2025*



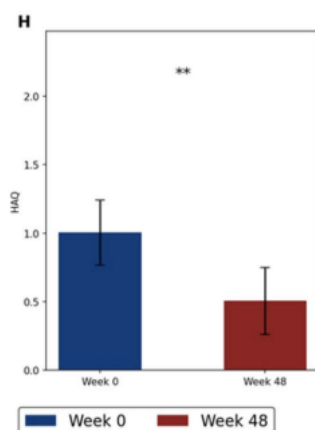
\*wartość  $p < 0,05$

\*\*wartość  $p < 0,01$

Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

### Rysunek 67.

Wyniki zgłaszane przez chorego na początku badania oraz po ok. 12 mies. leczenia BUR wg kwestionariusza HAQ w badaniu *Arcidiacono 2025*

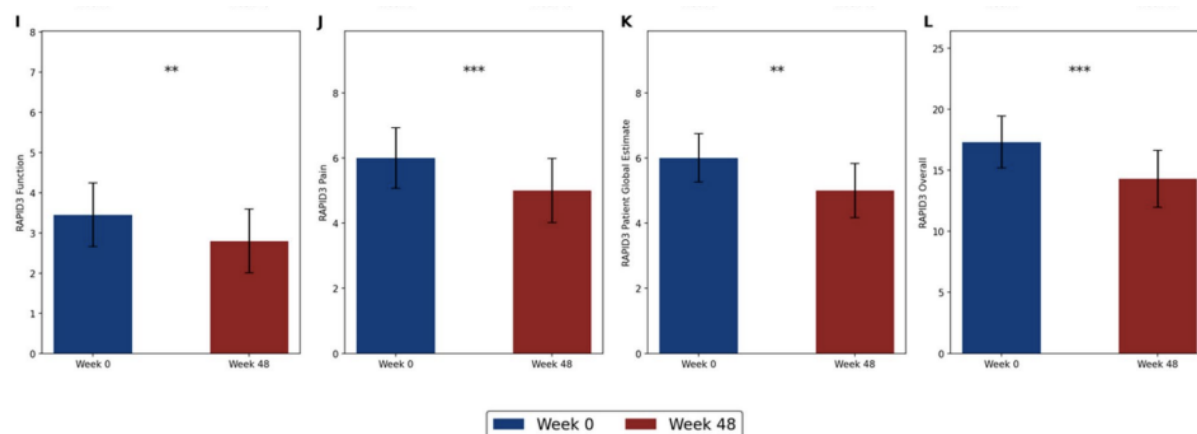


\*\*wartość  $p < 0,01$

Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

### Rysunek 68.

Wyniki zgłaszane przez chorych na początku badania oraz po ok. 12 mies. leczenia BUR wg kwestionariusza RAPID3 w domenie funkcjonowania (I), bólu (J), globalnej oceny chorego (K) oraz wyniku ogólnego (L) w badaniu *Arcidiacono 2025*



\*\*wartość  $p < 0,01$

\*\*\*wartość  $p < 0,001$

Źródło: badanie *Arcidiacono 2025*

## 20.4. Dodatkowe wyniki skuteczności z badania *XLH DMP*

Przed zastosowaniem ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia poprawa stężenia fosforanów i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w surowicy była znacząco większa w grupie BUR w porównaniu z grupą kontrolną, a stężenie PTH również poprawiło się bardziej w tej grupie. Przed zastosowaniem IPTW odsetki chorych z prawidłowym stężeniem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i PTH były podobne w obu grupach. Trzy z czterech wyników kwestionariusza WOMAC wykazały istotną poprawę w grupie BUR, a większy odsetek chorych osiągnął MCID w zakresie bólu i wyniku całkowitego, podczas gdy wynik TUG był podobny w obu grupach.

**Ogólnie wyniki biochemiczne dotyczące stężenia fosforanów i witaminy  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i wybrane wyniki WOMAC (ból, wynik całkowity) były spójne przed i po zastosowaniu IPTW, co wskazuje na odporność efektów leczenia BUR na potencjalne czynniki zakłócające [Florenzano 2025].**

**Rysunek 69.**

**Wyniki w zakresie parametrów biochemicznych, wyników PROs oraz testu TUG przed zastosowaniem ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia**

| Outcome                              |           |           | Before inverse probability of treatment weighting |               |               |         |
|--------------------------------------|-----------|-----------|---------------------------------------------------|---------------|---------------|---------|
|                                      |           |           | Baseline                                          | Year 1        | Change        | P value |
| Serum phosphate concentration, mg/dL | Burosumab | N         | 65                                                | 64            | 64            | <0.001  |
|                                      |           | Mean (SE) | 2.11 (0.04)                                       | 2.90 (0.08)   | 0.78 (0.08)   |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 73                                                | 72            | 71            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 2.20 (0.05)                                       | 2.31 (0.05)   | 0.14 (0.06)   |         |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D, pg/mL       | Burosumab | N         | 56                                                | 54            | 47            | <0.001  |
|                                      |           | Mean (SE) | 40.73 (2.24)                                      | 60.06 (3.75)  | 19.41 (3.39)  |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 72                                                | 63            | 61            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 45.79 (2.40)                                      | 45.29 (1.97)  | -1.14 (1.89)  |         |
| PTH, pg/mL                           | Burosumab | N         | 63                                                | 63            | 61            | 0.066   |
|                                      |           | Mean (SE) | 83.40 (6.04)                                      | 69.86 (4.76)  | -13.82 (5.00) |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 74                                                | 73            | 73            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 88.41 (11.29)                                     | 86.93 (13.39) | -1.39 (4.50)  |         |
| WOMAC pain <sup>a</sup>              | Burosumab | N         | 65                                                | 64            | 64            | 0.002   |
|                                      |           | Mean (SE) | 38.54 (2.77)                                      | 31.25 (2.91)  | -7.50 (2.34)  |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 72                                                | 73            | 71            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 28.26 (2.96)                                      | 30.68 (3.05)  | 2.25 (1.98)   |         |
| WOMAC stiffness <sup>a</sup>         | Burosumab | N         | 65                                                | 64            | 64            | 0.026   |
|                                      |           | Mean (SE) | 52.12 (2.92)                                      | 41.80 (2.83)  | -10.16 (2.85) |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 73                                                | 73            | 72            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 38.70 (3.50)                                      | 38.70 (3.20)  | -0.69 (3.05)  |         |
| WOMAC physical function <sup>a</sup> | Burosumab | N         | 65                                                | 64            | 64            | 0.078   |
|                                      |           | Mean (SE) | 34.30 (3.03)                                      | 28.58 (2.90)  | -5.68 (1.96)  |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 72                                                | 72            | 70            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 30.51 (3.21)                                      | 30.90 (3.05)  | -0.23 (2.33)  |         |
| WOMAC total <sup>a</sup>             | Burosumab | N         | 65                                                | 64            | 64            | <0.001  |
|                                      |           | Mean (SE) | 41.65 (2.68)                                      | 33.88 (2.65)  | -7.78 (2.06)  |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 73                                                | 73            | 72            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 32.52 (3.25)                                      | 33.44 (3.11)  | 0.44 (2.47)   |         |
| PROMIS PF <sup>b</sup>               | Burosumab | N         | 65                                                | 64            | 64            | 0.074   |
|                                      |           | Mean (SE) | 40.67 (1.10)                                      | 42.19 (1.11)  | 1.51 (0.73)   |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 74                                                | 72            | 72            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 42.03 (1.07)                                      | 41.92 (1.20)  | -0.23 (0.64)  |         |
| TUG, seconds <sup>c</sup>            | Burosumab | N         | 55                                                | 49            | 47            | 0.334   |
|                                      |           | Mean (SE) | 10.48 (0.83)                                      | 9.50 (0.77)   | -1.19 (0.42)  |         |
|                                      | Pi/D      | N         | 68                                                | 67            | 65            |         |
|                                      |           | Mean (SE) | 12.04 (1.08)                                      | 11.93 (0.72)  | -0.15 (0.99)  |         |

<sup>a</sup> kwestionariusz WOMAC jest oceniany w skali od 0 do 100. Wyższy wynik oznacza mniej skuteczne leczenie.

<sup>b</sup> wynik 50 pkt. w skali PROMIS PF jest równoważny wynikom uzyskanym w populacji ogólnej.

<sup>c</sup> wyższy wynik w kwestionariuszu TUG oznacza wzrost przewidywanego ryzyka upadku

Źródło: badanie XLH DMP (Florenzano 2025)

## 20.5. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tabela 109

Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla burosumabu w populacji docelowej

| Tytuł                                                                                                                                                                           | Numer identyfikacyjny                 | Status                       | Sponsor                       | Metodyka                                                                 | Cel                                                                                                                                                                                                                                    | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <i>National Institutes of Health</i>                                                                                                                                            |                                       |                              |                               |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                  |
| <i>An Investigator-sponsored Phase 3b Open-label Study of Anti- FGF23 Antibody Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X linked Hypophosphatemia (XLH) in GERmany - BurGER</i> | NCT04695860<br>EudraCT:2019-003190-26 | Zakończone (nieopublikowane) | Wuerzburg University Hospital | Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, jednoośrodkowe, fazy 3b | Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa BUR u dorosłych chorych na XLH bez górnej granicy wieku i niezależnie od wyjściowego poziomu bólu oraz dalsza ocena wpływu BUR na funkcjonowanie fizyczne, mobilność i aktywność fizyczną. | 7 styczeń 2021   | 17 marzec 2023   |

Data ostatniego wyszukiwania: 20.09.2024 r.

## 20.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 110.

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

| Nr | Zapytanie                                                                                                                         | Wyniki w bazie Medline [All Fields] | Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| #1 | (burosumab OR crysvita OR KRN23 OR "KRN-23" OR "KRN 23" OR ux023 OR "ux-023" OR "ux 023" OR "burosumab-TWZA" OR "burosumab twza") | 260                                 | 566^^                             | 84^                                            |
| #2 | #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)                                                                          | n/d                                 | 371                               | n/d                                            |

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: Trials 84

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 24.09.2024 r.

## 20.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 111.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

| Baza                                                                                                                                                                                                                 | Strategia             | Wynik |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------|
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>                                                                                                         | burosumab             | 9     |
|                                                                                                                                                                                                                      | Crysvita              | 18    |
| <b>ADRReports</b><br>(Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)<br><a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>                                   | burosumab             | 1     |
|                                                                                                                                                                                                                      | Crysvita              | 1     |
| <b>WHO UMC</b><br>(Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)<br><a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> | burosumab             | 1     |
|                                                                                                                                                                                                                      | Crysvita              | 1     |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>                                                                                                              | burosumab OR Crysvita | 16    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health</b><br><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>                                                                                           | burosumab OR Crysvita | 29    |
| <b>EU Clinical Trials Register</b><br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>                                                                                      | burosumab OR Crysvita | 8     |
| <b>URPLWMPB</b><br>(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)<br><a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>                                            | burosumab             | 0     |
|                                                                                                                                                                                                                      | Crysvita              | 0     |

Data wyszukiwania: 20.09.2024 r.

## 20.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 112.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy**

| Badanie              | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja AOTMIT /<br>skala AMSTAR 2                           | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                              | Cel przeglądu                                                                                                                                                                     | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ali 2025</i>      | Cook: 5/5;<br>Klasyfikacja AOTMIT: IA;<br>Skala AMSTAR 2: wysoka<br>jakość przeglądu | Baza Embase;<br>Baza Medline;<br>Baza Web of Science;<br>Baza Cochrane Central.<br>Data przeszukania baz: do maja<br>2023 r.             | Ocena skuteczności<br>burosumabu w porównaniu<br>z terapią konwencjonalną<br>(fosforany i aktywna<br>witamina D) lub brakiem<br>leczenia w populacji<br>dorosłych chorych na XLH. | Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 1 badanie RCT – publikacja <i>Insogna, 2018</i> (burosumab vs placebo) oraz 2 badania obserwacyjne (terapia konwencjonalna vs brak leczenia). Wykazano, że burosumab prawdopodobnie przyspiesza gojenie złamań/pseudozłamań oraz może zmniejszać potrzebę paratyreoidektomii. Nie zaobserwowano istotnego wpływu na ból, zmęczenie, sztywność ani mobilność w krótkoterminowej obserwacji (24 tygodnie). Chociaż nie wykazano dla burosumabu istotnego wpływu w zakresie łagodzenia najsilniejszego bólu, co potwierdzają bezpośrednie pomiary za pomocą skali BPI-SF, to jednak burosumab może mieć potencjalny wpływ na łagodzenie bólu, co można wywnioskować z obserwowanych wskaźników gojenia złamań i złamań rzekomych w okresie 24 tygodni (umiarkowana pewność). Mogło to nie zostać uwzględnione przez zastosowane narzędzie do pomiaru bólu. Ta ważna obserwacja podkreśla według autorów potrzebę zastosowania lepszych i dokładniejszych narzędzi do oceny bólu u chorych u których występuje ból przewlekły, jak w XLH. Brak jest bezpośrednich badań porównujących burosumab z terapią konwencjonalną, a dane dotyczące skuteczności terapii konwencjonalnej pozostają bardzo niepewne. |
| <i>Dodamani 2024</i> | Cook: 5/5;<br>Klasyfikacja AOTMIT: IIA;<br>Skala AMSTAR 2: niska<br>jakość przeglądu | Baza PubMed;<br>Baza Embase.<br>Dodatkowo przeszukano ręcznie<br>odniesienia bibliograficzne.<br>Data przeszukania baz:<br>31.01.2023 r. | Porównanie skuteczności<br>i bezpieczeństwa<br>burosumabu w porównaniu<br>z terapią obejmującą fosfor<br>i aktywną witaminę D<br>w leczeniu XLH.                                  | Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 9 badań, <u>przy czym 4 badania dotyczyły dorosłych chorych</u> .<br><br>Burosumab istotnie statystycznie poprawił stężenie fosforanów w surowicy u dorosłych chorych. SMD wyniosła 1,23 (95% CI: 0,98; 1,47, p < 0,001). Ponadto BUR znacząco poprawił resorpcję kanalikową fosforanów (Tmp/GFR). SMD wyniosła 1,09 (95% CI: 0,88; 1,29, p < 0,001).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Badanie              | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja AOTMIT /<br>skala AMSTAR 2                                                           | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                                                                                                                              | Cel przeglądu                                                                                                                                                                                   | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                 | <p>W badaniu <i>Insogna 2018</i> odnotowano, że BUR przyczynił się do całkowitego wyleczenia prawie połowy złamań zidentyfikowanych na początku badania (40% lub 26 z 65 chorych).</p> <p>BUR był dobrze tolerowany przez dorosłych chorych, a działania niepożądane były łagodne. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 11,8% chorych (IQR: 17,85%; 12,1%). <u>Nie odnotowano przypadków wtórnej nadczynności przytarczyc ani hiperkalciurii po leczeniu BUR.</u></p>                                                                                   |
| <i>Kiafezi 2024</i>  | <p>Cook: 5/5;<br/>Klasyfikacja AOTMIT: nie można sklasyfikować<br/>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu</p> | <p>Baza Medline przez PubMed<br/>Baza Cochrane<br/>Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials, WHO International Clinical Trials Registry Platform oraz abstrakty konferencyjne<br/>Data przeszukiwania w bazach głównych: 18.10.2023 r.</p> | <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu w leczeniu XLH u dzieci i dorosłych wykonana na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>                                      | <p>Do przeglądu z metaanalizą włączono 15 badań, z czego 4 opublikowano w formie abstraktów konferencyjnych. <u>Pięć badań przeprowadzono w populacji dorosłych chorych na XLH.</u></p> <p>Burosumab istotnie statystycznie poprawił stężenie fosforanów i 1,25-dihydroksywitaminy D w surowicy oraz zmniejszył stężenie ALP i 25-hydroksywitaminy D w surowicy. Stężenie BALP, parathormonu i wapnia w surowicy pozostało bez zmian. Zaobserwowano obniżenie wyniku kwestionariusza WOMAC, jednak zmiana nie przekroczyła progu istotności statystycznej.</p> |
| <i>Vaisbich 2024</i> | <p>Cook 5/5<br/>Klasyfikacja AOTMIT: IB;<br/>Skala AMSTAR2: bardzo niska jakość przeglądu</p>                        | <p>PubMed, Cochrane, Embase, LILACS, strona Latin-American Scientific Literature<br/>Data przeszukiwania: 03.07.2023 r.</p>                                                                                                              | <p>Celem przeglądu było porównanie z wynikami badania przeprowadzonego w populacji brazylijskiej oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia burosumabem u dorosłych chorych na XLH.</p> | <p>Wyniki przeglądu były zgodne z wynikami badania, tj. potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo burosumabu w leczeniu dorosłych chorych na XLH.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Wang 2023</i>     | <p>Cook: 5/5;<br/>Klasyfikacja AOTMIT: IA;<br/>Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu</p>                            | <p>Baza PubMed;<br/>Baza Embase;<br/>Cochrane Library;<br/>clinicaltrials.gov;<br/>Web of Science.<br/>Dodatkowo przeszukano ręcznie odniesienia bibliograficzne.</p>                                                                    | <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu w leczeniu chorych na XLH.</p>                                                                                                                | <p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono łącznie 6 badań, <u>z czego 2 badania dotyczyły populacji dorosłej.</u></p> <p>W metaanalizie danych z badań RCT i badań jednoramiennych stwierdzono, że BUR zwiększył stężenie fosforanów w surowicy. Ponadto u chorych leczonych BUR wykazano poprawę na podstawie wskaźnika TmP/GFR.</p>                                                                                                                                                                                                             |

| Badanie               | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja AOTMIT /<br>skala AMSTAR 2                          | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Cel przeglądu                                                                                                          | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                                                                     | Data przeszukania baz:<br>01.08.2022 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                        | Burosumab był dobrze tolerowany przez dorosłych chorych, zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, a częstość występowania ciężkich TEAE była niska.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>CADTH<br/>2020</b> | Cook: 5/5;<br>Klasyfikacja AOTMIT: IB;<br>Skala AMSTAR 2: niska<br>jakość przeglądu | Baza Medline przez Ovid;<br>Baza Embase przez Ovid;<br>Baza PubMed.<br><br>Przeszukano również rejestry<br>badań klinicznych:<br>clinicaltrials.gov amerykańskiego<br>Narodowego Instytutu Zdrowia<br>oraz portal Międzynarodowej<br>Platformy Rejestru Badań<br>Klinicznych Światowej<br>Organizacji Zdrowia. Ponadto<br>przeszukaną szarą literaturę<br>zgodnie z wytycznymi z<br>publikacji <i>Grey Matters: A<br/>practical Tool For Searching<br/>Health-Related Grey Literature</i><br><br>Data przeszukania baz:<br>14.08.2019 r. | Ocena skuteczności<br>i bezpieczeństwa<br>burosumabu w leczeniu<br>XLH u chorych dorosłych<br>i dzieci w wieku ≥1 r.ż. | Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania RCT i 1 badanie<br>jednoramienne, obejmujące łącznie 260 chorych na XLH, <u>przy czym<br/>tylko jedno dotyczyło chorych w populacji dorosłych (badanie CL303).</u><br>Dodatkowo w publikacji omówiono charakterystykę i wyniki trwającego<br>jednoramiennego badania CL304 (N=14), przedstawionego przez<br>sponsora, z populacją dorosłych chorych na XLH.<br><br>Leczenie BUR wiązało się ze znaczną poprawą stężenia fosforanów<br>w surowicy i zmniejszeniem sztywności stawów zgłaszaną przez<br>chorych w porównaniu z PLC w 24. tyg. Zaobserwowano również<br>prawdopodobnie istotną klinicznie poprawę u chorych otrzymujących<br>BUR pod względem gojenia się aktywnych i nieaktywnych złamań<br>oraz pseudozłamań w porównaniu z PLC. Nie wykazano poprawy<br>w redukcji bólu lub zmęczenia w porównaniu BUR vs PLC.<br><br><u>Żaden chory nie wycofał się z leczenia ani z badania z powodu<br/>zdarzeń niepożądanych w czasie głównej fazy badania. Nie<br/>stwierdzono nowych zagrożeń związanych z AESI</u> (hiperfosfatemią,<br>mineralizacją ektopową, nadwrażliwością, reakcją w miejscu<br>wstrzyknięcia). Nie odnotowano żadnego zgonu ani istotnych obaw<br>dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych.<br><br>Wnioski dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa<br>stosowania BUR u chorych na XLH są ograniczone ze względu na<br>krótki czas trwania badania. Obserwacja leczenia BUR w czasie kilku<br>kolejnych lat powinna wykazać, czy terapia BUR przynosi<br>długoterminową poprawę wyników leczenia i lepszy profil<br>bezpieczeństwa w porównaniu z obecną terapią. |

## 20.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 113.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

| Domena |                                                                                                                                                          | Publikacja    |               |               |               |               |               |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|        |                                                                                                                                                          | Ali 2025      | Dodamani 2024 | Kiafzezi 2024 | Vaisbich 2024 | Wang 2023     | CADTH 2020    |
| 1.     | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?                                                                  | TAK           | TAK           | TAK           | TAK           | TAK           | TAK           |
| 2.     | <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>     | TAK           | TAK           | TAK           | NIE           | TAK           | Częściowo TAK |
| 3.     | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?                                                       | TAK           | TAK           | TAK           | NIE           | TAK           | NIE           |
| 4.     | <u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>                                                                                               | Częściowo TAK | Częściowo TAK | Częściowo TAK | Częściowo TAK | Częściowo TAK | Częściowo TAK |
| 5.     | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                              | TAK           | TAK           | TAK           | NIE           | TAK           | TAK           |
| 6.     | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                                | TAK           | TAK           | TAK           | NIE           | TAK           | b/d           |
| 7.     | <u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>                                                                       | TAK           | NIE           | NIE           | NIE           | NIE           | TAK           |
| 8.     | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?                                                               | TAK           | TAK           | TAK           | TAK           | TAK           | TAK           |
| 9.     | <u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u> | TAK           | TAK           | TAK           | NIE           | TAK           | NIE           |
| 10.    | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?                                                                          | NIE           | NIE           | NIE           | NIE           | NIE           | NIE           |

| Domena                           |                                                                                                                                                                                                                  | Publikacja    |               |                     |                     |              |              |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------------|---------------------|--------------|--------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                                                  | Ali 2025      | Dodamani 2024 | Kiafzezi 2024       | Vaisbich 2024       | Wang 2023    | CADTH 2020   |
| 11.                              | <u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>                                                                                   | TAK           | n/d           | TAK                 | n/d                 | TAK          | n/d          |
| 12.                              | <u>Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u> | TAK           | n/d           | TAK                 | n/d                 | TAK          | n/d          |
| 13.                              | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>                                                        | TAK           | TAK           | TAK                 | NIE                 | TAK          | TAK          |
| 14.                              | <u>Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?</u>                                                                                                             | TAK           | TAK           | TAK                 | NIE                 | TAK          | NIE          |
| 15.                              | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>                | n/d           | n/d           | NIE                 | n/d                 | TAK          | n/d          |
| 16.                              | <u>Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?</u>                                                                                                          | TAK           | TAK           | TAK                 | TAK                 | TAK          | TAK          |
| Jakość przeglądu systematycznego |                                                                                                                                                                                                                  | Wysoka jakość | Niska jakość  | Bardzo niska jakość | Bardzo niska jakość | Niska jakość | Niska jakość |

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

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

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

## 20.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 20.10.1. CL303

| Badanie CL303 [Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021, EMA 2020]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak; losowe przydzielenie chorych w stosunku 1:1 do grupy BUR i PLC za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRWS), ze stratyfikacją według średniego wyniku bólu wg BPI oraz według regionu<sup>24</sup>.</p> <p>W 24. tygodniu została ujawniona informacja o przydzieleniu chorych do grup (etap otwarty badania). Chorzy w grupie BUR kontynuowali leczenie BUR (grupa BUR → BUR), a chorzy w grupie PLC rozpoczęli leczenie BUR (PLC → BUR). Dla przedłużenia badania w analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla chorych stosujących BUR przez cały okres badania (grupa BUR → BUR).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne, chorzy byli zaślepieni do 24 tyg.;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> Chorzy otrzymywali BUR i PLC w takiej samej postaci (iniekcji podskórnych) oraz z taką samą częstotliwością (Q4W).</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono 1 chorego w grupie BUR z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Ultragenyx Pharmaceutical i Kyowa Kirin International;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 25 (USA, Francja, Wielka Brytania, Irlandia, Włochy, Japonia i Korea Południowa);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>etap zaślepiony</u> badania porównujący BUR vs PLC: 24 tygodnie;</li> <li>• <u>etap otwarty</u> badania porównujący BUR → BUR vs PLC → BUR: od 24. do 96. tyg.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>. Jeśli wynik pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności był istotny statystycznie, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności analizowano jako grupę na poziomie <math>\alpha=0,05</math>. Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>;</p> |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek od 18 do 65 r.ż.;</li> <li>• XLH potwierdzone cechami klinicznymi typowymi u dorosłych (niski wzrost, koślawe nogi) oraz <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mutacją PHEX o niepewnym znaczeniu u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny z odpowiednim dziedziczeniem sprzężonym z chromosomem X i/lub</li> <li>• stężeniem iFGF23 w surowicy <math>&gt;30</math> pg/ml według testu Kainos;</li> </ul> </li> <li>• wyniki biochemiczne powiązane z XLH podczas drugiej wizyty kwalifikacyjnej na czczo (min. 8 godzin): <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie fosforanów w surowicy <math>&lt;2,5</math> mg/dl (0,81 mmol/l);</li> <li>• TmP / GFR <math>&lt;2,5</math> mg/dl;</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

<sup>24</sup>Ameryka Północna / Unia Europejska, Japonia lub Korea Południowa

**Badanie CL303 [Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021, EMA 2020]**

- obecność bólu szkieletowego związanego z XLH lub osteomalacją (BPI  $\geq 4$  w ocenie najgorszego bólu podczas wizyty kwalifikacyjnej);
- eGFR  $\geq 60$  ml/min podczas wizyty kwalifikacyjnej lub eGFR od 45 do  $<60$  podczas wizyty kwalifikacyjnej z potwierdzeniem, że niewydolność nerek nie była spowodowana nefrokalcynozą;
- w przypadku przyjmowania leków przeciwbólowych ustalony schemat dawkowania  $\geq 21$  dni przed badaniem kwalifikacyjnym, przy czym chory musiał wyrazić zgodę na utrzymanie tej samej dawki (maksymalnie 60 mg/d doustnych odpowiedników morfiny) i schematu podawania podczas okresu podwójnego zaślepienia;
- pisemna, świadoma zgoda chorego lub prawnie upoważnionego przedstawiciela na udział w badaniu po wyjaśnieniu charakteru badania i przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;
- zapewnienie dostępu do wcześniejszej dokumentacji medycznej w celu gromadzenia danych biochemicznych i radiograficznych oraz historii choroby;
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny test ciążowy z moczu podczas badań przesiewowych i gotowość na dodatkowe testy ciążowe podczas badania (kobiety uważane za niemające potencjału rozrodczego obejmują te, które były w okresie menopauzy przez  $\geq 2$  lata przed badaniem kwalifikacyjnym lub przeszły zabieg podwiązania jajowodów  $\geq 1$  rok przed badaniem kwalifikacyjnym, miały całkowitą histerektomię lub obustronną ovariectomię);
- w przypadku chorych w wieku rozrodczym lub z posiadających partnerów w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie - zgoda na stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji określonych przez badacza (tj. doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, plasterki hormonalne środki antykoncepcyjne, pierścień dopochwowy, wkładka wewnątrzmaciczna, fizyczne metody podwójnej bariery, histerektomia chirurgiczna, wazektomia, podwiązanie jajowodów lub całkowita abstynencja) od momentu podpisania świadomej zgody do 12 tyg. po ostatniej dawce badanego leku;
- zdolność i chęć, w opinii badacza, do ukończenia wszystkich aspektów badania, przestrzegania harmonogramu wizyt i ocen;
- obowiązek wypełnienia  $\geq 4$  z 7 dni z dziennika chorego przed wizytą kwalifikacyjną.

**Kryteria wykluczenia:**

- stosowanie metabolitów witaminy D lub analogów (kalcytriol, dokserkalcyferol i parykalcytol) w czasie 14 dni przed 2 wizytą kwalifikacyjną;
- stosowanie doustne fosforanów w czasie 14 dni przed 2 wizytą kwalifikacyjną;
- stosowanie leków zobojętniających sok żołądkowy z wodorotlenkiem glinu, acetazolamidów i tiazydów w czasie 7 dni przed 2 wizytą kwalifikacyjną;
- przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów zdefiniowane jako  $>10$  dni w czasie 2 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną;
- skorygowane stężenie wapnia  $\geq 10,8$  mg/dL (2,7 mmol/L) podczas 2 wizyty kwalifikacyjnej;
- stężenie iPTH w surowicy  $\geq 2,5$  ULN podczas wizyty kwalifikacyjnej;
- stosowanie leków w celu zahamowania wydzielania PTH w czasie 60 dni przed badaniem kwalifikacyjnym;
- stosowanie bisfosfonianów w czasie 2 lat przed wizytą kwalifikacyjną/stosowanie denosumabu w czasie 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną/stosowanie teryparatydu w czasie 2 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną;
- planowany lub zalecany zabieg chirurgii ortopedycznej w podczas pierwszych 24 tygodni badania klinicznego;
- złamanie urazowe lub zabieg chirurgii ortopedycznej w czasie  $\geq 6$  miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną;
- zastosowanie KRN23 lub jakiegokolwiek innego terapeutycznego przeciwciała monoklonalnego w czasie 90 dni przed wizytą kwalifikacyjną;
- stosowanie jakiegokolwiek badanego produktu lub badanego wyrobu medycznego w czasie 30 dni przed wizytą kwalifikacyjną (w Japonii w czasie 4 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym) lub wymaganie dotyczące jakiegokolwiek badanego czynnika przed zakończeniem wszystkich zaplanowanych ocen badań;
- ciąża lub karmienie piersią w momencie badania kwalifikacyjnego/wyjściowego lub planowanie zajścia w ciążę w dowolnym momencie badania;
- niemożność lub niechęć do wstrzymania się od przyjmowania zabronionych leków w trakcie badania;
- obecność lub jakiegokolwiek reakcje nadwrażliwości, alergicznych lub anafilaktycznych w wywiadzie na przeciwciała monoklonalne lub substancje pomocnicze KRN23, które w ocenie badacza narażają chorego na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych;
- wcześniejszy pozytywny test na obecność przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności, antygenowi powierzchniowego zapalenia wątroby typu B i (lub) przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C;

| Badanie CL303 [Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021, EMA 2020]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |                    |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>w wywiadzie nawracające zakażenia (inne niż ropnie zębów, o których wiadomo, że są związane z XLH) lub predyspozycja do zakażeń lub stwierdzony niedobór odporności;</li> <li>obecność nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego);</li> <li>obecność współistniejącej choroby lub stanu, który wpływałby na udział w badaniu lub bezpieczeństwo;</li> <li>obecność lub w wywiadzie jakiegokolwiek stan, który w opinii badacza naraża chorego na wysokie ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych leczeniem lub nieukończenia badania.</li> </ul> |                                              |                    |                       |
| Dane demograficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |                    |                       |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                              | Grupa badana (BUR) | Grupa kontrolna (PLC) |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                              | 68                 | 66                    |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              | 24 (35,3)          | 23 (34,8)             |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                              | 41,3 (11,6)        | 38,7 (12,8)           |
| Wiek, zakres [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                              | 20,0;63,4          | 18,5;65,5             |
| Rasa, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kaukaska                                     | 55 (80,9)          | 53 (80,3)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Azjatycka                                    | 12 (17,6)          | 9 (13,6)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Czarna                                       | 0 (0,0)            | 3 (4,5)               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Inna                                         | 1 (1,5)            | 1 (1,5)               |
| Region, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ameryka Północna/ Europa                     | 58 (85,3)          | 58 (87,9)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Japonia                                      | 6 (8,8)            | 5 (7,6)               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Korea Południowa                             | 4 (5,9)            | 3 (4,5)               |
| Wzrost, średnia (SD)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | cm                                           | 152 (9,5)          | 153 (11,8)            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Z-score**                                    | -2,3 (1,2)         | -2,3 (1,3)            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Percentyle                                   | 6,4 (12,9)         | 7,2 (12,1)            |
| BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                              | 30,0 (7,5)         | 30,6 (7,8)            |
| Mutacja w genie PHEX, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Patogenna                                    | 45 (66,2)          | 50 (75,8)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Prawdopodobnie patogenna                     | 8 (11,8)           | 7 (10,6)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Wariant o nieznanym znaczeniu                | 9 (13,2)           | 8 (12,1)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brak mutacji                                 | 6 (8,8)            | 1 (1,5)               |
| Stężenie fosforanów w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                              | 2,0 (0,30)         | 1,9 (0,32)            |
| Stosunek TMP/GFR, średnia (SD) [mg/dl]***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                              | 1,7 (0,40)         | 1,6 (0,37)            |
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy, średnia (SD) [pg/ml]***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              | 32,4 (13,0)        | 33,5 (15,6)           |
| Stężenie wapnia w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                              | 9,2 (0,49)         | 9,1 (0,41)            |
| Stężenie iPTH, średnia (SD) [pg/ml]***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              | 98,9 (60,8)        | 95,2 (38,8)           |
| Wcześniejsza terapia n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Fosforan i metabolity lub analogi witaminy D | 59 (86,8)          | 62 (93,9)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fosforan                                     | 3 (4,4)            | 1 (1,5)               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Metabolity lub analogi witaminy D            | 3 (4,4)            | 3 (4,5)               |
| Terapia przed 18 r.ż., n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Fosforan i metabolity lub analogi witaminy D | 45 (66,2)          | 48 (72,7)             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fosforan                                     | 5 (7,4)            | 2 (3,0)               |

| Badanie CL303 [Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021, EMA 2020]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |             |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Metabolity lub analogi witaminy D   | 5 (7,4)     | 4 (6,1)     |
| Czas trwania wcześniejszej terapii, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fosforan^                           | 16,8 (10,7) | 16,2 (10,2) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Metabolity lub analogi witaminy D^^ | 19,0 (10,0) | 17,5 (11,9) |
| BPI >6,0, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                     | 53 (77,9)   | 43 (65,2)   |
| Stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych na początku badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     | 47 (69,1)   | 44 (66,7)   |
| Stosowanie jakichkolwiek opioidów na początku badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     | 17 (25,0)   | 13 (19,7)   |
| Entezopatia na zdjęciu rentgenowskim, n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     | 68 (100,0)  | 65 (98,5)   |
| Nefrokalcynozy >0^^^, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     | 34 (50,0)   | 39 (59,1)   |
| W wywiadzie zabieg chirurgii ortopedycznej, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     | 45 (66,2)   | 47 (71,2)   |
| W wywiadzie choroba zwyrodnieniowa stawów, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     | 47 (69,1)   | 38 (57,6)   |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |             |             |
| <p><b>Faza początkowa:</b></p> <p><b>Interwencja badana:</b> początkowa dawka s.c. BUR (w brzuch, ramię lub udo) 1,0 mg/kg Q4W przez 24 tyg. w zaokrągleniu do ok. 10 mg do maksymalnie 90 mg.</p> <p>Bezwzględna dawka BUR była zmniejszana o połowę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosiło &gt;5,0 mg/dl (1,61 mmol/l) w dowolnym momencie badania lub jeśli dwa kolejne stężenia fosforanów w surowicy wynosiły od 4,5 do 5,0 mg/dl. Po zmniejszeniu dawki badacz i doradca medyczny określili dalsze dostosowanie dawki;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC (Q4W) przez 24 tyg.;</p> <p><b>Faza przedłużenia leczenia:</b></p> <p>Po zakończeniu wszystkich ocen z podwójnie ślepą próbą w 24. tygodniu, chorzy weszli w okres kontynuacji leczenia, w którym wszyscy chorzy otrzymywali BUR.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>W trakcie badania zabronione było przyjmowanie doustnych fosforanów oraz aktywnych metabolitów lub analogów witaminy D. Jeśli poziom 25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy obniżył się do &lt;20 ng/ml podczas badania, dozwolona była jego doustna suplementacja (np. cholekalcyferol, ergokalcyferol).</p> |                                     |             |             |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |             |             |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• homeostaza fosforanów;</li> <li>• metabolizm kości;</li> <li>• mobilność wg 6MWT;</li> <li>• gojenie złamań;</li> <li>• ocena bólu, funkcjonowania, sztywności i zmęczenia;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki z przedłużenia badania dla grupy PLC → BUR;</li> <li>• inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |             |             |

## 20.10.2.BUR02

### BUR02 [Kamenicky 2023, Javaid 2023]

#### METODYKA

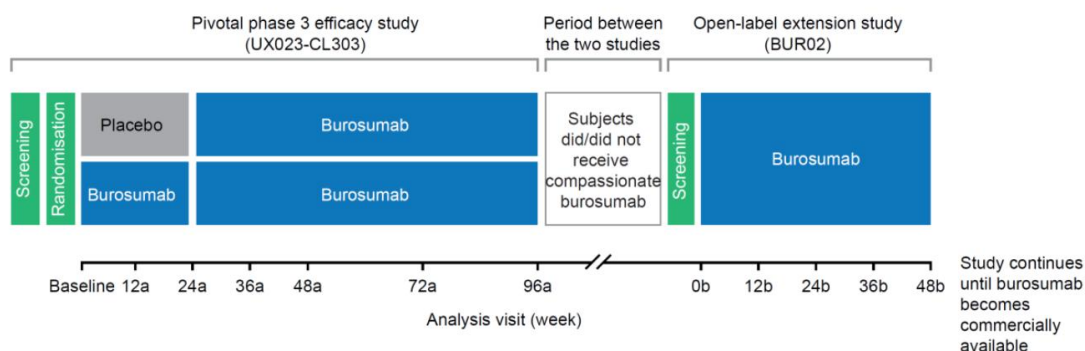
**Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, faza przedłużona (otwarte przedłużenie).** W abstrakcie konferencyjnym *Javaid 2023* przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu BUR02 dla europejskich uczestników 2 zakończonych badań klinicznych fazy 3 (CL303/CL304) zakwalifikowanych do kontynuowania leczenia w badaniu BUR02

**Identyfikator:** NCT03920072

**Przydział chorych do grupy:** europejscy uczestnicy badania fazy 3 kwalifikowali się do otwartej fazy przedłużenia badania.;

Na Rysunku poniżej przedstawiono schemat badania fazy 3 i jego otwartej fazy przedłużonej

**Supplementary Figure 1** Treatment and randomization in the phase 3 study and open-label extension



Analysis visits in the phase 3 study and open-label extension study are suffixed a and b, respectively.

The phase 3 efficacy study (UX023-CL303) comprised a 24 week placebo-controlled treatment period (baseline to week 24a) followed by a treatment continuation period during which all participants received open-label burosumab (weeks 24a–96a). Week 0b is the open-label extension study baseline.

**Skala IHE:** 14,5/20;

**Opis utraty chorych z badania:** Spośród 34 uczestników badania fazy 3 przydzielonych do terapii BUR łącznie utracono 4 (11,8%) chorych, z czego 2 (5,9%) uczestników wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (2,9%) uczestnik nie ukończył tygodnia 48b. do 02.02.2021 r. oraz 1 (2,9%) uczestnik nie ukończył badania fazy 3 do tygodnia 96a. Do analizy bezpieczeństwa włączono 35 dorosłych. Z analizy utracono 10 (28,6%) chorych;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IID;

**Sponsor:** Ultragenyx Pharmaceutical and Kyowa Kirin International;

**Liczba ośrodków:** 9 (Europa);

**Okres obserwacji:** 48 tygodni;

**Analiza statystyczna:** dane ciągłe podsumowano jako średnią i SD, natomiast dane kateryczne jako n (%).

Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1;

**Podejście do testowanej hipotezy:** n/d

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- dorośli (18-65 r.ż.);
- potwierdzone rozpoznanie XLH;
- wyniki badań biochemicznych zgodne z XLH;

| <b>BUR02 [Kamenicky 2023, Javaid 2023]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>najgorszy wynik bólu BPI-SF <math>\geq 4</math>;</li> <li>podpisanie świadomej zgody przez chorego.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>złamanie pourazowe w wywiadzie;</li> <li>operacja ortopedyczna w wywiadzie.</li> </ul> |                          |              |
| Dane demograficzne <sup>25</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |              |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          | BUR          |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          | 31           |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          | 10 (32,3)    |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          | 40,1 (12,1)  |
| Wzrost, średnia (SD) [cm]                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          | 154,4 (13,0) |
| BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          | 27,7 (5,5)   |
| Wariacja genu PHEX, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Patogenne                | 27 (87,1)    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prawdopodobnie patogenne | 1 (3,2)      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Znaczenie niepewne       | 2 (6,5)      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brak                     | 1 (3,2)      |
| BPI-SF najgorszy wynik bólu, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          | 6,7 (1,2)    |
| Leki przeciwbólowe przyjmowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                               |                          | 25 (80,6)    |
| Opioidy przyjmowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                          |                          | 8 (25,8)     |
| Entezopatia na zdjęciu rentgenowskim, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          | 31 (100,0)   |
| Wynik nefrokalcynozy $>0$ ., n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          | 17 (54,8)    |
| Operacja ortopedyczna historii wywiadzie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                  |                          | 20 (64,5)    |
| Zapalenie kostno-stawowe w wywiadzie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          | 20 (64,5)    |
| Dane demograficzne [analiza bezpieczeństwa]                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |              |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          | 35           |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          | 12 (34,3)    |
| Wiek, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          | 43,7 (11,6)  |

<sup>25</sup> Dane dla chorych z otwartej fazy przedłużonej

**BUR02 [Kamenicky 2023, Javaid 2023]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** BUR w dawce przepisanej na koniec badania 3 fazy. Dawka pozostała stała w ciągu trwania całego przedłużonego badania otwartej próby u 20 (64,5%) chorych. U siedmiu (22,6%) uczestników dokonano niewielkich zmian dawek wynoszących  $\leq 0,1$  mg/kg, a u czterech chorych (12,9%)  $> 0,1$  mg/kg (0,2-0,5mg/kg). Chorzy w tygodniu 0b., 12b. oraz 24b. przyjmowali burosumab w średniej dawce 1,0 mg/kg (SD: 0,11; zakres: 0,9-1,5), w tygodniu 36b. w średniej dawce 1,0 mg/kg (SD: 0,11; zakres 0,8-1,5), natomiast w tygodniu 48b w średniej dawce 1,0 mg/kg (SD: 0,14; zakres: 0,8-1,5);

**Leczenie wspomagające:** Wszelkie terapie wpływające na metabolizm fosforanów zostały przerwane co najmniej 2 tygodnie przed rekrutacją.

Między badaniem 3 fazy a przedłużoną otwartą próbą wystąpiła przerwa część chorych stosowała BUR w ramach programu rozszerzonego dostępu (średnio 9 miesięcy; zakres 6-16 miesięcy). Pokazuje to różnice między krajami w przepisach dotyczących rozszerzonego dostępu do leczenia poza badaniami klinicznymi. Czas wdrożenia wspierającego leczenie w każdym kraju był różny. Leczenie w okresie przejściowym nie zostało ujęte w ramach wyników fazy przedłużonej.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- hemostaza fosforanów;
- wyniki testu 6MWT;
- wyniki zgłaszane przez chorych – wyniki kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI;
- stosowanie leków przeciwbólowych i opioidów;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).

## 20.10.3.CL304

| Badanie CL304 (Insogna 2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <p><b>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3,</b><br/> <b>Numer NCT:</b> NCT02537431</p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> spośród 25 chorych poddanych badaniu przesiewowemu, do badania włączonych zostało 14 dorosłych chorych, którzy otrzymali BUR.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 1 (7,1%) z 14 chorych z powodu przerwania udziału w badaniu;</p> <p><b>Skala IHE:</b> 18/20;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, analizy przeprowadzono dla populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PAS (ang. <i>Primary Analysis Set</i>): chorzy włączeni do badania z danymi początkowymi i po okresie obserwacji z biopsji kości (tydzień 48 lub wizyta związana z wcześniejszym zakończeniem badania);</li> <li>FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>): wszyscy włączeni do badania chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;</li> <li>SAS (ang. <i>Safety Analysis Set</i>): wszyscy włączeni do badania chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (dla wszystkich punktów końcowych bezpieczeństwa);</li> <li>TEAS (ang. <i>Treatment Extension Analysis Set</i>): wszyscy chorzy włączeni do badania, którzy kontynuowali leczenie po otwartym okresie leczenia i otrzymali co najmniej jedną dawkę podczas I okresu przedłużenia leczenia (dla punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa).</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> Ultragenyx Pharmaceutical i Kyowa Kirin International;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 14 ośrodków;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 96 tyg.<sup>26</sup>;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> we wszystkich przypadkach istotność statystyczna wynosiła <math>p &lt; 0,05</math>.<br/> Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p> |  |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> i <math>\leq 65</math> r.ż.;</li> <li>XLH potwierdzone cechami klinicznymi typowymi u dorosłych (niski wzrost, koślawe nogi) oraz co najmniej 1 z poniższych w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>mutacją <i>PHEX</i> u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny z odpowiednim dziedziczeniem sprzężonym z chromosomem X i/lub</li> <li>stężeniem iFGF23 w surowicy <math>&gt; 30</math> pg/ml według testu Kainos;</li> </ul> </li> <li>wyniki biochemiczne powiązane z XLH na czczo (min. 8 godzin): <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie fosforanów w surowicy <math>&lt; 2,5</math> mg/dl (0,81 mmol/l);</li> <li>TmP/GFR <math>&lt; 2,5</math> mg/dl;</li> </ul> </li> <li>obecność bólu szkieletowego powiązanego z XLH lub osteomalacją (wynik <math>\geq 4</math> w pytaniu „Najgorszy Ból” w kwestionariuszu BPI podczas badania przesiewowego);</li> <li>eGFR <math>\geq 60</math> ml/min (obliczone za pomocą równania CKD-EPI) podczas wizyty kwalifikacyjnej lub eGFR od 45 do <math>&lt; 60</math> podczas badania przesiewowego z potwierdzeniem, że niewydolność nerek nie była spowodowana wapnicą nerek;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |

### **Badanie CL304 (Insogna 2019)**

- pisemna, świadoma zgoda chorego lub prawnie upoważnionego przedstawiciela na udział w badaniu po wyjaśnieniu charakteru badania i przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;
- zapewnienie dostępu do wcześniejszej dokumentacji medycznej w celu gromadzenia danych biochemicznych i radiograficznych oraz historii choroby;
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny test ciążowy z moczu podczas badań przesiewowych i gotowość na dodatkowe testy ciążowe podczas badania (kobiety uważane za niemające potencjału rozrodczego obejmują te, które były w okresie menopauzy przez co najmniej 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub przeszły zabieg podwiązania jajowodów co najmniej rok przed badaniem kwalifikacyjnym, miały całkowitą histerektomię lub obustronną ovariectomię);
- w przypadku chorych w wieku rozrodczym (lub posiadających partnerów w wieku rozrodczym), aktywnych seksualnie – zgoda na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji określonej przez badacza od momentu podpisania świadomej zgody do ostatniej obserwacji oceny bezpieczeństwa;
- zdolność i chęć, w opinii badacza, do ukończenia wszystkich aspektów badania, przestrzegania harmonogramu wizyt i przestrzegania harmonogramu ocen.

#### **Kryteria wykluczenia:**

- stosowanie farmakologicznych metabolitów lub analogów witaminy D (kalcytriol, dokserkalcyferol i parykalcytol) w czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym;
- stosowanie doustnych fosforanów w czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym;
- stosowanie leków zobojętniających sok żołądkowy z wodorotlenkiem glinu, acetazolamidów i tiazydów w czasie 7 dni przed badaniem przesiewowym;
- stosowanie bisfosfonianów w czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym;
- stosowanie denosumabu w czasie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- stosowanie teryparatydu w czasie 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów zdefiniowane jako więcej niż 10 dni w czasie 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- skorygowane stężenie wapnia  $\geq 10,8$  mg/dl ( $2,7$  mmol/l) podczas badania przesiewowego;
- stężenie iPTH w surowicy  $\geq 2,5 \times \text{GDN}$  podczas badania przesiewowego;
- stosowanie leków w celu zahamowania wydzielania PTH (cynakalcetu) w czasie 60 dni przed badaniem przesiewowym;
- PT/APTT (czas protrombinowy /czas częściowej tromboplastyny) poza normą podczas badań przesiewowych;
- udokumentowana obecność jakiegokolwiek choroby lub stosowanie leków przeciwzakrzepowych (takich jak: warfaryna, heparyna, bezpośrednie inhibitory trombiny, apiksaban), które w opinii badacza nie mogą zostać przerwane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia podczas zabiegu biopsji;
- ciąża lub karmienie piersią w momencie badania przesiewowego lub planowanie zajścia w ciążę (samemu lub partner) w dowolnym momencie badania;
- niemożność lub niechęć do wstrzymania się od przyjmowania zabronionych leków w trakcie badania;
- udokumentowane uzależnienie od narkotyków;
- zastosowanie KR23 lub jakiegokolwiek innego terapeutycznego przeciwciała monoklonalnego w czasie 90 dni przed badaniem przesiewowym;
- użycie jakiegokolwiek badanego produktu lub badanego wyrobu medycznego w czasie 30 dni przed badaniem przesiewowym (w Japonii w czasie 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym) lub wymaganie podania jakiegokolwiek badanego czynnika przed zakończeniem wszystkich zaplanowanych ocen badania;
- obecność lub w wywiadzie jakiegokolwiek reakcje nadwrażliwości, alergiczne lub anafilaktyczne na jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalne lub substancje pomocnicze KR23, które w ocenie badacza narażają chorego na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych;
- w wywiadzie wcześniejsza reakcja alergiczna lub działanie niepożądane tetracykliny lub demeklocykliny;
- w wywiadzie wcześniejszy pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności, antygenowi powierzchniowego zapalenia wątroby typu B i (lub) przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C;
- w wywiadzie nawracające zakażenia (inne niż ropnie zębów, o których wiadomo, że są związane z XLH) lub predyspozycje do zakażenia lub znanego niedoboru odporności;
- obecność nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego);
- obecność współistniejącej choroby lub stanu, który wpływałby na udział w badaniu lub bezpieczeństwo;
- obecność lub w wywiadzie jakiegokolwiek stan, który w opinii badacza naraża uczestnika na wysokie ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych związanych z leczeniem lub nieukończenia badania.

| <b>Badanie CL304 (Insogna 2019)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| <b>Dane demograficzne</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |                           |
| <b>Parametr</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        | <b>Grupa badana (BUR)</b> |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        | 14                        |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        | 6 (42,9)                  |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        | 40,1 (8,7)                |
| Rasa, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kaukaska               | 9 (64,3)                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Azjatycka              | 4 (28,6)                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Czarna/ Afroamerykanie | 1 (7,1)                   |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        | 70,3 (22,0)               |
| Wzrost, średnia (SD) [cm]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        | 150,4 (9,8)               |
| BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        | 30,8 (8,5)                |
| Stężenie fosforanu w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        | 2,2 (0,4)                 |
| TmP/GFR, średnia (SD) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        | 1,9 (0,3)                 |
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        | 37 (12)/N=12              |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |                           |
| <b>Interwencja badana:</b> BUR s.c. w dawce 1,0 mg/kg m.c. (w zaokrągleniu do blisko 10 mg) Q4W przez co najmniej 96 tyg.<br><b>Leczenie wspomagające:</b> tetracyklina lub demaklocyklina (w postaci chlorowodorków) w dwóch 3-dniowych schematach dawkowania 20 i 8 dni przed każdą biopsją.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |                           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |                           |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• homeostaza fosforanów;</li> <li>• metabolizm kości;</li> <li>• mobilność wg 6MWT;</li> <li>• gojenie złamań;</li> <li>• ocena bólu, funkcjonowania i sztywności i zmęczenia;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> <b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki z przedłużenia badania dla grupy PLC → BUR;</li> <li>• parametry względne dla zmiennych dychotomicznych dot. skuteczności leczenia;</li> <li>• krzywe BMDD dla przedziału beleczkowego i korowego dla 5 parametrów;</li> <li>• inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).</li> </ul> |                        |                           |

## 20.10.4.Insogna 2024

| Insogna 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |
| <p><b>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne</b></p> <p><b>Numer NCT:</b> NCT04146935;</p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono 10 chorych na XLH, którzy stosowali BUR w schemacie 1 mg/kg Q4W przez 12 tygodni;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w badaniu nie odnotowano utraty uczestników. Wszystkich 10 chorych, którzy zostali zrekrutowani do badania, ukończyło je zgodnie z protokołem;</p> <p><b>Skala IHE:</b> 15/20;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> grant od Ultragenyx (UX023-IST033);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Yale School of Medicine);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> opisowa, p-wartość wynosiła 0,05.</p> <p>Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 18. do 65. r.ż.;</li> <li>potwierdzone rozpoznanie XLH;</li> <li>stężenie fosforanów w surowicy na czczo <math>\leq 2,5</math> mg/dl, stężenie wapnia w surowicy <math>\leq 10,5</math> mg/dl, stężenie 25-hydroksyvitaminy D w surowicy <math>\geq 20</math> ng/ml oraz szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <math>&gt; 50</math> cm<sup>3</sup>/min;</li> <li>brak leczenia za pomocą burosumabu w wywiadzie;</li> <li>brak stosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed przystąpieniem do badania;</li> <li>zdolność do wykonania badań czynności mięśni;</li> <li>obecność wystarczająco nasilonych objawów (w opinii wysoce doświadczonego jednego z autorów badania), aby spełniać kryteria leczenia BUR.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ograniczenia fizyczne, uniemożliwiające podjęcie badań czynności mięśni;</li> <li>ciąża;</li> <li>jakiegolwiek ryzyka związane z procedurą spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS), takie jak: obecność metalowych implantów w dolnych kończynach, duże tatuaże, klaustrofobia.</li> </ul> |               |
| Dane demograficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |               |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | BUR           |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10            |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 39,7 (11,21)  |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 (20,0)      |
| Rasa inna niż latynoska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10 (100,0)    |
| Wzrost, średnia (SD) [cm]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 152,06 (9,06) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 66,73 (15,05) |
| Stężenie fosforanów w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1,74 (0,43)   |
| Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,63 (0,15)   |

| <b>Insogna 2024</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Stężenie wapnia w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9,30 (0,32)   |
| Stężenie PTH, średnia (SD) [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 68,78 (24,40) |
| Stężenie 25-hydroksywitaminy D, średnia (SD) [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 34,23 (15,53) |
| Stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D, średnia (SD) [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 71,29 (19,05) |
| Stężenie FGF23, średnia (SD) [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 53,4 (14,5)   |
| Tmp/ GFR, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,59 (0,44)   |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |
| <b>Interwencja badana:</b> BUR 1 mg/kg Q4W;<br><b>Interwencja kontrolna:</b> n/d;<br><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie fosforanów w surowicy;</li> <li>• maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów;</li> <li>• parametry laboratoryjne, w tym: stężenie wapnia, PTH, 25(OH)D, kreatyniny i 1,25(OH)<sub>2</sub>D;</li> <li>• aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej;</li> <li>• wyniki zgłaszane przez chorych, w tym: ocena bólu zakłócającego codzienne czynności, sztywności, zmęczenia i bólu kończyn dolnych;</li> <li>• testy oceniające funkcje mięśniowe;</li> <li>• testy oceniające siłę kończyn dolnych;</li> <li>• testy oceniające siłę kończyn górnych;</li> <li>• stężenie wewnątrzkomórkowe fosforanów nieorganicznych oraz tempo syntezy ATP.</li> </ul> <b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki w podziale na płeć;</li> <li>• wyniki w podgrupach;</li> <li>• inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).</li> </ul> |               |

[illegible]

[illegible]

## 20.10.6.Orlando 2024

| Orlando 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |             |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, podłużne, jednoramienne (program wczesnego dostępu do leczenia)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zrekrutowano ostatecznie 10 dorosłych chorych na XLH pochodzących ze specjalistycznych ośrodków w Londynie i Bristolu – chorych przyjmujących BUR poddano podłużnej ocenie w ramach programu wczesnego dostępu;</p> <p><b>Skala IHE:</b> 13/18;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> na początku badania zrekrutowano 26 chorych (osoby te zostały również zrekrutowane w ramach prospektywnego badania kohortowego RUDY (ang. <i>Rare and Undiagnosed Diseases Study</i>), trwającego w Wielkiej Brytanii, którego celem jest lepsze zrozumienie rzadkich chorób układu mięśniowo-szkieletowego), u których przeprowadzono ocenę fizyczną, jednak spośród 4 ośrodków, z których rekrutowano uczestników do badania, jedynie 2 ośrodki były w stanie zapewnić chorym terapię BUR. Ponadto z udziału w badaniu wycofało się 3<sup>28</sup> chorych. W związku z tym ocenę przeprowadzono ostatecznie u 10 chorych. Nie raportowano utraty chorych w badaniu, jednak w 12. miesiącu wyniki zostały przedstawione dla 5 z 10 chorych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Kyowa Kirin;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 12 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> w związku z wysoką powtarzalnością wyników analizy skoków o współczynniku korelacji wynoszącym 0,99 oczekiwano znacznie wyższych wartości korelacji niż 0,5, które są powszechnie stosowane przy obliczaniu wielkości efektów na podstawie różnic.</p> <p>Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p> |             |             |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |             |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie XLH;</li> <li>wiek powyżej 18. r.ż.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |             |
| Dane demograficzne <sup>29</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | BUR         |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mężczyźni   | Kobiety     |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10          |             |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4 (60,0)    |             |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 40,0 (17,7) | 41,8 (15,8) |
| Wzrost, średnia (SD) [m]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,62 (0,08) | 1,54 (0,04) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 69,1 (12,9) | 89,4 (19,8) |

<sup>28</sup> Jedna uczestniczka wycofała się z powodu zaprzestania leczenia BUR ze względu na chęć planowania rodziny, a pozostali dwaj uczestnicy nie podali powodu poza brakiem zainteresowania kontynuowaniem uczestnictwa w badaniu

<sup>29</sup> w publikacji nie przedstawiono danych ogółem, a jedynie w podziale na płeć

| Orlando 2024                                                            |                   |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]                                  | 26,3 (4,1)        | 37,9 (9,0)        |
| Stężenie fosforanów w surowicy, średnia (SD) [mmol/l]                   | 0,61 (0,14)       | 0,58 (0,10)       |
| Maksymalna siła kończyn dolnych skorygowana o masę, średnia (SD) [W/kg] | 27,4 (13,7)       | 16,8 (4,9)        |
| Wskaźnik sprawności Esslingera, średnia (SD) [%]                        | 53,5 (24,1)       | 43,6 (13,3)       |
| Siła uścisku dłoni, mediana (IQR) [kg]                                  | 34 (31,5; 40,0)   | 29,5 (26; 31,5)   |
| Wynik 6MWT, średnia (SD) [m]                                            | 455 (107)         | 316 (59)          |
| Wynik SPPB, średnia (SD)                                                | 11,5 (0,6)        | 9,0 (2,8)         |
| Wynik testu prędkości chodu na dystansie 4 metrów, mediana (IQR) [s]    | 4,92 (4,50; 5,36) | 6,02 (4,83; 6,78) |
| Wynik testu wstawania z pozycji siedzącej, średnia (SD) [s]             | 7,73 (1,24)       | 13,02 (4,63)      |
| Wynik ogólnej aktywności fizycznej, średnia (SD) [MET-min/tydzień]      | 1580 (946)        | 1846 (1202)       |
| Czas siedzenia, średnia (SD) [min/tydzień]                              | 2855 (1605)       | 3286 (1484)       |
| Rozpoznanie XLH w dzieciństwie, n (%)                                   | 9 (90,0)          |                   |
| Szpotałość dwustronna, n (%)                                            | 4 (40,0)          |                   |
| Koślawość, n (%)                                                        | Ogółem            | 5 (50,0)          |
|                                                                         | Dwustronna        | 2 (20,0)          |
|                                                                         | Jednostronna      | 3 (30,0)          |
| Deformacja kręgosłupa, n (%)                                            | 0 (0,0)           |                   |
| Obustronna zwyrodnieniowa choroba stawów biodrowych, n (%)              | 1 (10,0)          |                   |
| Choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych, n (%)                         | Ogółem            | 2 (20,0)          |
|                                                                         | Dwustronna        | 1 (10,0)          |
|                                                                         | Jednostronna      | 1 (10,0)          |
| Dwustronna wymiana stawu kolanowego w wywiadzie, n (%)                  | 1 (10,0)          |                   |
| Wymiana stawu biodrowego w wywiadzie, n (%)                             | 0 (0,0)           |                   |
| Chirurgiczna korekta kończyn dolnych w wywiadzie, n (%)                 | 5 (50,0)          |                   |
| Doustne fosforany w skojarzeniu z aktywną witaminą D w wywiadzie, n (%) | 9 (90,0)          |                   |
| Doustne fosforany w wywiadzie, n (%)                                    | 1 (10,0)          |                   |

| Orlando 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Interwencja badana:</b> BUR<sup>30</sup>;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> n/d;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> kontynuowano zalecenia stosowane przed włączeniem do badania, tj., fizykoterapię i inne rodzaje rehabilitacji. Zgodnie z protokołem programu wczesnego dostępu do leczenia na czas terapii BUR wstrzymano leczenie aktywną witaminą D i fosforanami.</p>                                                                                                                                                  |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie fosforanów w surowicy;</li> <li>• maksymalna siła kończyn dolnych i siła uścisku dłoni;</li> <li>• wynik testu 6MWT;</li> <li>• wynik testu SPPB;</li> <li>• wynik w kwestionariuszu IPAQ.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki w podziale na płeć;</li> <li>• inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).</li> </ul> |

<sup>30</sup> W publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu stosowania BUR w badaniu

## 20.10.7. Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025

| Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Badania obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p>W publikacji <i>Arcidiacono 2025</i> dane zbierano retrospektywnie</p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> Do badania <i>Arcidiacono 2023</i> włączono 8 dorosłych chorych stosujących BUR na zasadach „<i>compassionate treatment</i>”<sup>31</sup> w 2 poradniach nefrologicznych we Włoszech.</p> <p>Do badania <i>Arcidiacono 2025</i> włączono 27 dorosłych chorych stosujących BUR w latach 2019 – 2023 w poradniach przyszpitalnych 9 włoskich szpitali uniwersyteckich na zasadach programu wczesnego dostępu (EAP), a następnie jako lek dopuszczony do obrotu;</p> <p><b>Skala IHE:</b> 14,5/18.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> nie podano informacji o utracie chorych z badania;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Kyowa Kirin;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> <i>Arcidiacono 2023:</i> 2 i <i>Arcidiacono 2025:</i> 9 (Włochy).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> <i>Arcidiacono 2023:</i> 24 tygodnie; <i>Arcidiacono 2025:</i> 24 tygodnie (n=27), 48 tygodni (n=11);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> przeprowadzono dwustronną analizę statystyczną na poziomie istotności 0,05. W badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> zastosowano odpowiednie testy statystyczne dla zmiennych ciągłych i kategoriowych (w tym testy t, test U Manna–Whitneya, test Wilcozona, test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera), analizę korelacji Pearsona/Spearmana, regresję liniową oraz krzywe ROC, przyjmując poziom istotności p&lt;0,05. Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p> |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><u><i>Arcidiacono 2023:</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie XLH;</li> <li>niski wzrost;</li> <li>ból kości i mięśni (szczególnie kończyn dolnych, rano po przebudzeniu);</li> <li>niska odporność na wysiłek fizyczny, słabość, niepełnosprawność;</li> <li>niska jakość życia.</li> </ul> <p><u><i>Arcidiacono 2025:</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie XLH na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekłej hipofosfatemii (tj. stężenie fosforanów w surowicy na czczo utrzymujące się &lt;2,5 mg/dl przed rozpoczęciem suplementacji fosforanów lub kalcytriolu);</li> <li>utraty fosforanów przez nerki (TmP/GFR poniżej normy dla wieku i płci);</li> <li>podwyższonego stężenia FGF23 w surowicy;</li> <li>obecności mutacji genu <i>PHEX</i> i/lub dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku XLH;</li> <li>cech klinicznych sugerujących XLH (np. niski wzrost, deformacje kończyn dolnych, złamania rzekome, nawracające zaburzenia stomatologiczne);</li> </ul> </li> <li>leczenie BUR przez co najmniej 24 tygodnie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p><u><i>Arcidiacono 2023:</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

<sup>31</sup>opcja leczenia, która pozwala na użycie leku, który nie jest jeszcze dopuszczony do obrotu w danym kraju

| <b>Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Arcidiacono 2025:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła choroba nerek w stadium 3-5 (eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>• ostra lub przewlekła niewydolność wątroby;</li> <li>• nowotwór złośliwy;</li> <li>• wcześniejsze lub aktualne stosowanie leków przeciwosteoporotycznych i leków wpływających na wydzielanie PTH (np. cynakalcet);</li> <li>• stosowanie diuretyków;</li> <li>• przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> |                     |
| <b>Dane demograficzne (Arcidiacono 2023)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |
| <b>Parametr<sup>32</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>BUR</b>          |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8                   |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 (62,5)            |
| Wiek, zakres [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 39 (20; 59)         |
| Masa ciała, zakres [kg]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 68 (54; 85)         |
| Wzrost, zakres [m]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,5 (1,35; 1,61)    |
| BMI, zakres [kg/m <sup>2</sup> ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 30 (25,3; 35,9)     |
| Stosunek długości bioder do ciała, zakres                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,48 (0,44; 0,5)    |
| Wynik testu wstawiania z pozycji siedzącej, zakres [s]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16 (11; 19)         |
| Wynik testu chodzenia, zakres [s]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 14 (10; 21)         |
| Stężenie fosforanów w surowicy, zakres [mmol/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,55 (0,40; 0,79)   |
| Stężenie wapnia w surowicy, zakres [mmol/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2,38 (2,30; 2,48)   |
| Stężenie PTH, zakres [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 88 (43; 257)        |
| Stężenie BALP, zakres [μg/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28 (12; 55)         |
| Stężenie CTx, zakres [ng/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 752 (230; 1803)     |
| Stężenie FGF23, zakres [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 119 (35; 238)/ N=7  |
| Stężenie 25(OH)D, zakres [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 21 (13; 35)         |
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D, zakres [pg/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 31 (20; 51)         |
| Stężenie wapnia w moczu, zakres [mmol/24h]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2,94 (0,84; 4,56)   |
| TRP, zakres [%]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 43 (34; 77)         |
| TmP/ GFR, zakres [mmol/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,33 (0,18; 0,61)   |
| Wynik testu zmęczenia, zakres                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5,8 (5,2; 7,0)/ N=7 |
| Wynik kwestionariusza BPI domena bólu, zakres                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 6 (2,5; 8,0)/ N=7   |

<sup>32</sup> podano jedynie zakres ze względu na przedstawienie w publikacji danych osobno dla każdego chorego

| Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025                                                                                                  |                                                         |                          |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Wynik kwestionariusza BPI domena życia, zakres                                                                                      |                                                         | 5,8 (4,0; 10,0)/ N=7     |                           |
| Rozpoznanie XLH w dzieciństwie, n (%)                                                                                               |                                                         | 8 (100,0)                |                           |
| Obecność mutacji genu PHEX, n (%)                                                                                                   |                                                         | 8 (100,0)                |                           |
| Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D w dzieciństwie i młodości, n (%)                                          |                                                         | 8 (100,0)                |                           |
| Wielokrotne operacje ortopedyczne w celu skorygowania deformacji kończyn w dzieciństwie, n (%)                                      |                                                         | 8 (100,0)                |                           |
| Niskie stężenie hemoglobiny we krwi, n (%)                                                                                          |                                                         | 0 (0,0)                  |                           |
| Inna choroba lub stosowanie leków z przyczyn innych niż XLH w wywiadzie, n (%)                                                      |                                                         | 0 (0,0)                  |                           |
| Przyjmowanie terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D w wywiadzie w ciągu roku przed włączeniem do badania, n (%) | Kalcytriol i sole fosforanowe                           | 1 (12,5)                 |                           |
|                                                                                                                                     | Parykalcytol i cynakalcet                               | 1 (12,5)                 |                           |
| Ciężka skolioza w wywiadzie, n (%)                                                                                                  |                                                         | 1 (12,5)                 |                           |
| Chirurgiczna korekta zwężenia kanału kręgowego w wywiadzie, n (%)                                                                   |                                                         | 1 (12,5)                 |                           |
| Dane demograficzne (Arcidiacono 2025)                                                                                               |                                                         |                          |                           |
| Parametr                                                                                                                            | BUR                                                     |                          |                           |
|                                                                                                                                     | Chorzy z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Padwie | Chorzy z innych ośrodków | Wszyscy chorzy            |
| Liczba chorych                                                                                                                      | 11                                                      | 16                       | 27                        |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                    | 4 (36,4)                                                | 10 (62,5)                | 14 (51,9)                 |
| Wiek, mediana (IQR) [lata]                                                                                                          | 41 (34; 55)                                             | 42 (26; 56)              | 42 (18; 62) <sup>33</sup> |
| Masa ciała, mediana (IQR) [kg]                                                                                                      | 57 (52; 61)                                             | 67 (57; 82)              | 60 (55; 78)               |
| Wzrost, mediana (IQR) [cm]                                                                                                          | 149 (146; 154)                                          | 153 (142; 159)           | 150 (144; 155)            |
| BMI, mediana (IQR) [kg/m <sup>2</sup> ]                                                                                             | 26 (24; 27)                                             | 29 (26; 33)              | 27 (25; 32)               |
| Obecność mutacji genu PHEX, n (%)                                                                                                   | b/d                                                     | b/d                      | 23 (85,2)                 |
| Krzywica w wywiadzie rodzinnym, n (%)                                                                                               | 4 (36,4)                                                | 4 (25,0)                 | 8 (29,6)                  |
| Deformacje kończyn dolnych i/lub przebyte operacje ortopedyczne, n (%)                                                              | 11 (100,0)                                              | 14 (87,5)                | 25 (92,6)                 |
| Złamania osteoporotyczne lub rzekome, n (%)                                                                                         | 8 (72,7)                                                | 11 (68,8)                | 19 (70,4)                 |

<sup>33</sup> Średnia (zakres)

| Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Entezopatie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5 (45,5)       | 11 (68,8)      | 16 (59,3)         |
| Kamica nerkowa, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4 (36,4)       | 5 (31,3)       | 9 (33,3)          |
| Nieprawidłowości stomatologiczne, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8 (72,7)       | 8 (50,0)       | 16 (59,3)         |
| Stężenie fosforanów w surowicy, mediana (IQR) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,3 (1,0; 1,5) | 1,7 (1,5; 2,1) | 1,5 (1,3; 1,8)    |
| TmP/ GFR, mediana (IQR) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,9 (0,8; 1,1) | 1,4 (1,3; 1,6) | 1,3 (0,9; 1,5)    |
| Stężenie wapnia w surowicy, mediana (IQR)[mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 9,2 (8,8; 9,7) | 9,4 (9,2; 9,5) | 9,4 (9,0; 9,6)    |
| Stężenie wapnia w moczu, mediana (IQR) [mg/24h]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | b/d            | b/d            | 119 (82; 148)     |
| Stężenie 25(OH)D, mediana (IQR) [nmol/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 64 (53; 87)    | 63 (40; 98)    | 64 (49; 89)       |
| Kreatynina w surowicy, mediana (IQR) [mg/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | b/d            | b/d            | 0,65 (0,57; 0,74) |
| Stężenie eGFR, mediana (IQR) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | b/d            | b/d            | 115 (109; 126)    |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                |                   |
| <b>Interwencja badana:</b><br><u>Arcidiacono 2023:</u><br>BUR 1 mg/kg s.c. co 28 dni (każdy chory otrzymał 6 wstrzyknięć BUR w czasie badania). Lek podawała pielęgniarka w nefrologicznej placówce ambulatoryjnej;<br><u>Arcidiacono 2025:</u><br>BUR 1 mg/kg s.c. (zaokrąglonej do najbliższych 10 mg) stosowano co 4 tyg. przez co najmniej 24 tyg. Mediana dawki (IQR) wynosiła 60 (53–78) mg, przy maksymalnej dawce 90 mg, co odpowiada medianie (IQR) 1,00 (0,96; 1,03) mg/kg co 4 tyg. Lek podawano w warunkach szpitalnych. W podgrupie 11 chorych z ośrodka w Padwie leczenie trwało 48 tygodni (ok. 12 mies.).<br><b>Interwencja kontrolna:</b> n/d;<br><b>Leczenie wspomagające:</b> u chorych wstrzymano terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia BUR, jeśli była ona stosowana.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                |                   |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                |                   |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie z badań Arcidiacono 2023 i Arcidiacono 2025:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie fosforanów w surowicy; stężenie BALP w surowicy;</li> <li>• stężenie PTH w surowicy;</li> <li>• wynik kwestionariusza BPI;</li> <li>• stężenie TmP/GFR;</li> </ul> <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie z badania Arcidiacono 2023:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy;</li> <li>• stężenie CT<sub>x</sub> w surowicy;</li> <li>• stężenie hemoglobiny;</li> <li>• zmiana wyników testów sprawności fizycznej;</li> <li>• zmiana wyniku kwestionariusza zmęczenia;</li> <li>• indeks masy mięśni szkieletowych.</li> </ul> <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie z badania Arcidiacono 2025:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>• wynik kwestionariusza WOMAC;</li> <li>• wynik kwestionariusza HAQ i RAPID3.</li> </ul> <b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie Arcidiacono 2023:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie FGF23 w surowicy;</li> <li>• inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).</li> </ul> |                |                |                   |

**Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025**

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie Arcidiacono 2025:**

- dane z podziałem na podgrupy chorych ze stężeniem fosforanów w surowicy  $\geq 2,5$  mg/dl lub  $< 2,5$  mg/dl na początku badania;
- dane z suplementu: trendy stężenia fosforanów w surowicy po 24. i 48. tyg. badania.

## 20.10.8.Krishna 2023

| ab.konf. Krishna 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                   |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                   |                 |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, kohortowe, rzeczywistej praktyki klinicznej, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono 28 dorosłych chorych na XLH stosujących BUR;</p> <p><b>Skala IHE:</b> odstąpiono od oceny ze względu na brak pełnego tekstu (brak wystarczających danych);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> nie przedstawiono;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> grant badawczy od Kyowa Kirin;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (b/d);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> zastosowano sparowane parametryczne lub nieparametryczne statystyki opisowe.</p> <p><b>Podejście do testowanej hipotezy:</b> n/d</p> |                                   |                 |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                   |                 |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>rozpoznanie XLH;</li> <li>rozpoczęcie stosowania BUR.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                   |                 |
| Dane demograficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                   |                 |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BUR                               |                 |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 28                                |                 |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8 (28,6)                          |                 |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 42,8 (14,6)                       |                 |
| Umiarkowane, skrajne lub ciężkie ograniczenia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mobilność                         | 21 (75,0)       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Samoopieka                        | 9 (32,1)        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wykonywanie codziennych czynności | 17 (60,7)       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ból                               | 23 (82,1)       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Lęk                               | 13 (46,4)       |
| Stosowanie opioidów w wywiadzie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   | 14 (58,3)/ N=24 |
| Wynik w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                   | 55,11 (b/d)     |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |                 |
| <p><b>Interwencja badana:</b> BUR<sup>34</sup></p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |                 |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                   |                 |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                 |

<sup>34</sup> W abstrakcie nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu stosowania burosumabu w badaniu

**ab.konf. Krishna 2023**

- zmiana stężenia fosforanów w surowicy;
- wynik w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu;
- stosowanie opioidów;
- zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L;
- zmiana wyniku testu TUG;
- zmiana wyniku 6MWT;
- zmiany widoczne podczas scyntygrafii kości.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- rysunek dotyczący zmiany wyniku w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L – z uwagi na słabą jakość i brak możliwości wiarygodnego odczytania wyników;
- inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).

## 20.10.9.XLH DMP

### XLH DMP [ , Florenzano 2025]

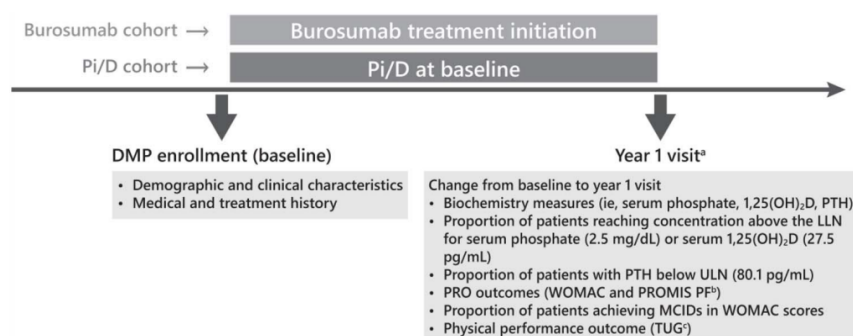
#### METODYKA

**Badanie prospektywne, podłużne (ang. *longitudinal*), obserwacyjne, rzeczywistej praktyki klinicznej, międzynarodowe, z grupą kontrolną**

**Numer NCT:** NCT03651505;

**Przydział chorych do grupy:** 139 dorosłych chorych zostało przydzielonych do grup na podstawie ich statusu leczenia w momencie włączenia do badania: chorzy, którzy rozpoczęli leczenie BUR po rozpoczęciu badania, ale przed ukończeniem 1. roku obserwacji (grupa BUR n=65) lub chorzy, którzy zgłosili, że stosowali doustne fosforany i aktywną wit. D w momencie rozpoczęcia badania oraz nigdy nie otrzymali dalszego leczenia BUR (grupa obejmująca doustne fosforany i aktywną wit. D n=74). Informacje dotyczące leczenia uzyskano z samodzielnie prowadzonych zapisów dawkowania w kohorcie BUR oraz z dokumentacji leków towarzyszących w kohorcie doustnych fosforanów i aktywnej wit. D. W przypadku kohorty BUR czas trwania leczenia określono poprzez odjęcie daty pierwszej dawki od daty wizyty po 1. roku. Natomiast w kohorcie doustnych fosforanów i aktywnej wit. D ustalono zarówno rodzaj stosowanego leczenia, jak i jakiegokolwiek przerwanie leczenia zgłaszane przez chorych po wizycie początkowej, a przed wizytą po 1. roku.

Poniżej przedstawiono schemat badania.



Źródło: badanie *Florenzano 2025*

**Opis utraty chorych z badania:** opisano utratę chorych z badania w kohorcie stosującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. Przed wizytą w 1. roku leczenie przerwało: 24 (32,4%) z 72 chorych stosujących aktywne analogi witaminy D, 5 (35,7%) z 14 chorych stosujących cholekalcyferol; 19 (42,2%) z 45 chorych stosujących doustny fosforan oraz 2 (40,0%) z 5 chorych stosujących witaminę D w nieokreślonej postaci;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: \*\*

Punkt końcowy: \*\*;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIIB;

**Sponsor:** Kyowa Kirin;

**Liczba ośrodków:** b/d (USA, Kanada, Ameryka Łacińska);

**Okres obserwacji:** 10 lat (w analizie pierwszego okresu chorzy byli monitorowani od momentu włączenia do badania do wizyty w 1. roku<sup>35</sup>). W publikacji *Florenzano 2025* opublikowano wyniki dla dorosłych chorych, których zarejestrowano do badania XLH DMP od jego rozpoczęcia do grudnia 2022 r.;

**Analiza statystyczna:** w celu dostosowania potencjalnych zmiennych zakłócających z powodu różnic wyjściowych między kohortami wykorzystano metodę ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa.

<sup>35</sup> Ze względu na rzeczywisty charakter tego badania, czas od wizyty początkowej do wizyty w 1. roku oraz czas od rozpoczęcia podawania BUR do wizyty w 1. roku może nie wynosić dokładnie 1 roku. Ocena fosforanów w surowicy w 1. roku dotyczy okresu po podaniu ostatniej dawki BUR, który był zróżnicowany dla różnych chorych a jego mediana (IQR) wynosiła 14 (7; 25) dni

| XLH DMP [ , Florenzano 2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w załączniku 20.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                                           |
| Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                           |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                                           |
| <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 18 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie XLH na podstawie cech klinicznych, tj. niski wzrost lub deformacja kończyn, oraz profilu biochemicznego zgodnego z XLH, bądź też potwierdzonego wariantu genu PHEX u chorych lub członka rodziny;</li> <li>uczestnictwo w programie monitorowania XLH (DMP XLH) od jego rozpoczęcia do 2022 r.;</li> <li>rozpoczęcie stosowania BUR po włączeniu do badania, ale przed wizytą w roku 1. lub stosowanie terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D w momencie rozpoczęcia programu monitorowania choroby i niestosowanie nigdy później BUR.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie BUR w wywiadzie przed włączeniem do programu DMP;</li> <li>nieukończenie wizyty w 1. roku po włączeniu do programu DMP.</li> </ul> |                                |                                                           |
| Dane demograficzne (Florenzano 2025)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                           |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BUR                            | Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 65                             | 74                                                        |
| Kobiety, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 48 (73,8 <sup>36</sup> )       | 59 (79,7)                                                 |
| Wiek, średnia (SE) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 39,44 (1,61)                   | 39,32 (1,79)                                              |
| Rasa, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Biała                          | 49 (75,4)                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Inna niż biała                 | 3 (4,6)                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nie podano                     | 13 (20,0)                                                 |
| Pochodzenie etniczne, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hiszpańskie lub latynoskie     | 6 (9,2)                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nie hiszpańskie lub latynoskie | 47 (72,3)                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Inne                           | 12 (18,5)                                                 |
| Kraj pochodzenia, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Brazylia                       | 3 (4,6)                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kanada                         | 11 (16,9)                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Chile                          | 0 (0,0)                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kolumbia                       | 1 (1,5)                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | USA                            | 50 (76,9)                                                 |
| Masa ciała, średnia (SE) [kg]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 73,84 (2,43)                   | 66,27 (1,75)                                              |
| Wzrost, średnia (SE) [cm]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 153,30 (1,17)                  | 147,35 (1,24)                                             |
| BMI, średnia (SE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 31,31 (1,06)                   | 30,61 (0,84)                                              |
| Stężenie fosforanów w surowicy, średnia (SE) [mg/dl] <sup>37</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2,11 (0,04)                    | 2,20 (0,05)                                               |

<sup>36</sup> W publikacji podano odsetek 73,9%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana.

<sup>37</sup> Zakres referencyjny dla fosforu wynosił: 2,5; 4,5 mg/dl

| <b>XLH DMP [ , Florenzano 2025]</b>                                                                         |                  |              |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|---------------|
| Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D, średnia (SE) [pg/ml] <sup>38</sup>                                        |                  | 40,73 (2,24) | 45,79 (2,40)  |
| Stężenie iPTH, średnia (SE) [pg/ml] <sup>39</sup>                                                           |                  | 83,4 (6,04)  | 88,41 (11,29) |
| Wynik WOMAC, średnia (SE)                                                                                   | Ból              | 38,54 (2,77) | 28,26 (2,96)  |
|                                                                                                             | Funkcje fizyczne | 34,30 (3,03) | 30,51 (3,21)  |
|                                                                                                             | Szttywność       | 52,12 (2,92) | 38,70 (3,50)  |
|                                                                                                             | Ogółem           | 41,65 (2,68) | 32,52 (3,25)  |
| Wynik PROMIS PF, średnia (SE)                                                                               |                  | 40,67 (1,10) | 42,03 (1,07)  |
| Wynik TUG, średnia (SE) [sekundy]                                                                           |                  | 10,48 (0,83) | 12,04 (1,08)  |
| Koślawe nogi, n (%)                                                                                         |                  | 53 (81,5)    | 53 (71,6)     |
| Koślawość kolan, n (%)                                                                                      |                  | 10 (15,4)    | 28 (37,8)     |
| Chodzenie „do środka”, n (%)                                                                                |                  | 33 (50,8)    | 31 (41,9)     |
| Zapalenie kości i stawów, n (%)                                                                             |                  | 30 (46,2)    | 30 (40,5)     |
| Entezopatia/ ostrogi kostne/ osteofity, n (%)                                                               |                  | 36 (55,4)    | 40 (54,1)     |
| Ucisk rdzenia kręgowego, n (%)                                                                              |                  | 11 (16,9)    | 5 (6,8)       |
| Złamania nieurazowe/pseudozłamania <sup>40</sup> , n (%)                                                    |                  | 22 (33,8)    | 25 (33,8)     |
| Złamania urazowe, n (%)                                                                                     |                  | 16 (24,6)    | 14 (18,9)     |
| Liczba złamań w wywiadzie <sup>41</sup> , średnia (SE)                                                      |                  | 5,50 (2,31)  | 3,06 (0,50)   |
| Zabieg chirurgiczny kręgosłupa, n (%)                                                                       |                  | 5 (7,7)      | 1 (1,4)       |
| Szumy uszne, n (%)                                                                                          |                  | 20 (30,8)    | 18 (24,3)     |
| Utrata słuchu, n (%)                                                                                        |                  | 18 (27,7)    | 17 (23,0)     |
| Nadczynność przytarczyc, n (%)                                                                              |                  | 15 (23,1)    | 17 (23,0)     |
| Nefrokalcynoza, n (%)                                                                                       |                  | 9 (13,8)     | 15 (20,3)     |
| Nadciśnienie, n (%)                                                                                         |                  | 14 (21,5)    | 8 (10,8)      |
| Ból głowy, n (%)                                                                                            |                  | 19 (29,2)    | 16 (21,6)     |
| Poważny ból głowy, n (%)                                                                                    |                  | 15 (23,1)    | 13 (17,6)     |
| Depresja, n (%)                                                                                             |                  | 19 (29,2)    | 2 (2,7)       |
| Wiek w momencie rozpoznania XLH, średnia (SE) [lata]                                                        |                  | 10,29 (2,15) | 7,61 (1,20)   |
| Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D w wywiadzie, n (%)                                |                  | 57 (87,7)    | 74 (100,0)    |
| Stosowanie terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D w dzieciństwie, n (%)                 |                  | 51 (78,5)    | 59 (79,9)     |
| Stosowanie terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D w momencie rozpoczęcia badania, n (%) |                  | 28 (43,1)    | 74 (100,0)    |

<sup>38</sup> Zakres referencyjny dla 1,25(OH)<sub>2</sub>D wynosił: 18; 72 pg/ml

<sup>39</sup> Zakres referencyjny dla PTH wynosił: 14; 72 pg/ml

<sup>40</sup> Obejmuje złamania urazowe i nieurazowe/ pseudozłamania

<sup>41</sup> Obejmuje złamania urazowe i nieurazowe/ pseudozłamania

| XLH DMP [REDACTED], Florenzano 2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Stosowanie leków przeciwbólowych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 39 (60,0) | 27 (36,5) |
| Stosowanie leków opioidowych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8 (12,3)  | 6 (8,1)   |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> BUR<sup>42</sup>;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> chorzy samodzielnie zgłaszali stosowanie terapii obejmującej doustny fosforan oraz aktywne analogi witaminy D takie jak: kalcytriol, cholekalcyferol, inne formy wit. D lub jej analogi i niedoprecyzowane postacie wit. D. Kalcytriol charakteryzował się najniższym odsetkiem przerwania leczenia: ok. 14% chorych zakończyło terapię dla mediany (IQR) 4,80 (3,58; 7,82) miesiąca przed wizytą w 1. roku. Podczas gdy 33%-43% chorych łącznie przerwało wszystkie pozostałe rodzaje stosowanych terapii. Szczegółowo dane przedstawiono w załączniku 20.10.9.2.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> brak.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |           |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie fosforanów w surowicy;</li> <li>• zmiana stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy;</li> <li>• zmiana stężenia nienaruszonego PTH;</li> <li>• zmiana wyniku w kwestionariuszu WOMAC;</li> <li>• zmiana wyniku w kwestionariuszu PROMIS PF;</li> <li>• zmiana wyniku testu TUG;</li> <li>• wyniki dla podgrupy chorych z kohorty BUR w zależności od stosowania doustnych fosforanów i aktywnej wit. D w momencie rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgłaszane przez chorych przypadki przerwania terapii w kohorcie stosującej terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D;</li> <li>• zdarzenia w okresie ciąży i laktacji oraz u noworodków (w tym wady wrodzone);</li> <li>• wyniki dla podgrupy chorych z USA i Kanady;</li> <li>• inne niż wymienione (zgodnie z opisem w rozdziale „Ekstrakcja danych”).</li> </ul> |           |           |

<sup>42</sup> W publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu stosowania BUR w badaniu

### 20.10.9.1. Dane demograficzne z badania *XLH DMP* przed i po ważeniu odwrotnego prawdopodobieństwa

Po zastosowaniu ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia równowaga cech pomiędzy grupami BUR a terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną wit. D uległa poprawie, co wykazano na podstawie SMD oraz wartości p. Jednakże na podstawie SMD >0,25, pewne drobne nierównowagi w zakresie współzmiennych uwzględnionych w estymacji wyniku skłonności (dotyczących w szczególności złamań/pseudozłamań niezwiązanych z urazem, depresji, operacji kręgosłupa, stosowania leków przeciwbólowych na początku badania oraz wyniku w domenie sprawności fizycznej w kwestionariuszu WOMAC) utrzymywały się po dokonaniu korekty. Na poniższym rysunku przedstawiono pełne dane demograficzne chorych z badania *XLH DMP* zarówno przed jak i po ważeniu.

## Rysunek 70.

### Dane demograficzne przed i po ważeniu odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia cz.1

| Characteristic                                                   | Before inverse probability of treatment weighting |                  |         |       | After inverse probability of treatment weighting |                    |         |       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|---------|-------|--------------------------------------------------|--------------------|---------|-------|
|                                                                  | Burosumab<br>(N = 65)                             | Pi/D<br>(N = 74) | p-value | SMD   | Burosumab<br>(N = 65.0)                          | Pi/D<br>(N = 32.6) | p-value | SMD   |
| Age, mean years (SE) <sup>d</sup>                                | 39.44 (1.61)                                      | 39.32 (1.79)     | .960    | 0.01  | 39.44 (1.61)                                     | 38.46 (2.50)       | .736    | 0.09  |
| Sex, n (%) <sup>d</sup>                                          |                                                   |                  |         |       |                                                  |                    |         |       |
| Female                                                           | 48 (73.9)                                         | 59 (79.7)        | .411    | -0.14 | 48 (73.9)                                        | 24.7 (75.8)        | .858    | -0.05 |
| Male                                                             | 17 (26.2)                                         | 15 (20.3)        |         |       | 17 (26.2)                                        | 7.9 (24.2)         |         |       |
| Race, n (%) <sup>d</sup>                                         |                                                   |                  |         |       |                                                  |                    |         |       |
| White                                                            | 49 (75.4)                                         | 60 (81.1)        | .139    | -0.14 | 49 (75.4)                                        | 24.0 (73.4)        | .909    | 0.04  |
| Non-White                                                        | 3 (4.6)                                           | 7 (9.5)          |         | -0.19 | 3 (4.6)                                          | 2.3 (7.0)          |         | -0.10 |
| Unknown/not reported                                             | 13 (20.0)                                         | 7 (9.5)          |         | 0.30  | 13 (20.0)                                        | 6.4 (19.6)         |         | 0.01  |
| Ethnicity, n (%)                                                 |                                                   |                  |         |       |                                                  |                    |         |       |
| Hispanic or Latino                                               | 6 (9.2)                                           | 52 (70.3)        | <.001   | -1.60 | 6 (9.2)                                          | 16.3 (49.9)        | <.001   | -1.00 |
| Not Hispanic or Latino                                           | 47 (72.3)                                         | 17 (23.0)        |         | 1.14  | 47 (72.3)                                        | 11.4 (34.9)        |         | 0.81  |
| Other                                                            | 12 (18.5)                                         | 5 (6.8)          |         | 0.36  | 12 (18.5)                                        | 5.0 (15.2)         |         | 0.09  |
| Country, n (%)                                                   |                                                   |                  |         |       |                                                  |                    |         |       |
| Brazil                                                           | 3 (4.6)                                           | 28 (37.8)        | <.001   | -0.89 | 3 (4.6)                                          | 7.9 (24.1)         | <.001   | -0.58 |
| Canada                                                           | 11 (16.9)                                         | 5 (6.8)          |         | 0.32  | 11 (16.9)                                        | 5.0 (15.2)         |         | 0.05  |
| Chile                                                            | 0                                                 | 22 (29.7)        |         | -0.31 | 0                                                | 6.9 (21.1)         |         | -0.11 |
| Colombia                                                         | 1 (1.5)                                           | 1 (1.4)          |         | 0.02  | 1 (1.5)                                          | 1.2 (3.7)          |         | -0.13 |
| USA                                                              | 50 (76.9)                                         | 18 (24.3)        |         | 1.24  | 50 (76.9)                                        | 11.7 (35.8)        |         | 0.91  |
| Weight, mean kg (SE) <sup>d</sup>                                | 73.84 (2.43)                                      | 66.27 (1.75)     | .013    | 0.43  | 73.84 (2.43)                                     | 71.43 (3.12)       | .560    | 0.16  |
| Height, mean cm (SE) <sup>d</sup>                                | 153.30 (1.17)                                     | 147.35 (1.24)    | .001    | 0.59  | 153.30 (1.17)                                    | 153.39 (3.00)      | .973    | 0.03  |
| Body mass index, mean (SE)                                       | 31.31 (1.06)                                      | 30.61 (0.84)     | .604    | 0.09  | 31.31 (1.06)                                     | 31.10 (2.13)       | .922    | 0.03  |
| Serum phosphate concentration (mg/dL), mean (SE) <sup>d,e</sup>  | 2.11 (0.04)                                       | 2.20 (0.05)      | .223    | -0.21 | 2.11 (0.04)                                      | 2.18 (0.13)        | .516    | -0.19 |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL), mean (SE) <sup>d,e</sup>        | 40.73 (2.24)                                      | 45.79 (2.40)     | .134    | -0.26 | 40.73 (2.24)                                     | 42.45 (2.81)       | .650    | -0.10 |
| PTH (pg/mL), mean (SE) <sup>d,e</sup>                            | 83.40 (6.04)                                      | 88.41 (11.29)    | .697    | -0.06 | 83.40 (6.04)                                     | 81.84 (13.91)      | .905    | 0.03  |
| WOMAC score, mean (SE) <sup>f</sup>                              |                                                   |                  |         |       |                                                  |                    |         |       |
| Pain <sup>d</sup>                                                | 38.54 (2.77)                                      | 28.26 (2.96)     | .013    | 0.43  | 38.54 (2.77)                                     | 34.23 (5.32)       | .431    | 0.22  |
| Physical function <sup>d</sup>                                   | 34.30 (3.03)                                      | 30.51 (3.21)     | .395    | 0.15  | 34.30 (3.03)                                     | 27.55 (4.80)       | .223    | 0.32  |
| Stiffness <sup>d</sup>                                           | 52.12 (2.92)                                      | 38.70 (3.50)     | .004    | 0.50  | 52.12 (2.92)                                     | 48.16 (5.51)       | .489    | 0.20  |
| Total                                                            | 41.65 (2.68)                                      | 32.52 (3.25)     | .001    | 0.35  | 41.65 (2.68)                                     | 36.65 (4.62)       | .322    | 0.23  |
| PROMIS PF, mean (SE) <sup>d,g</sup>                              | 40.67 (1.10)                                      | 42.03 (1.07)     | .379    | -0.15 | 40.67 (1.10)                                     | 42.52 (2.18)       | .402    | -0.24 |
| TUG, mean (SE) <sup>h</sup>                                      | 10.48 (0.83)                                      | 12.04 (1.08)     | .255    | -0.19 | 10.48 (0.83)                                     | 9.87 (0.45)        | .623    | 0.09  |
| Bowing of legs, n (%) <sup>d</sup>                               | 53 (81.5)                                         | 53 (71.6)        | .170    | 0.23  | 53 (81.5)                                        | 24.7 (75.8)        | .589    | 0.17  |
| Genu valgum, n (%) <sup>d</sup>                                  | 10 (15.4)                                         | 28 (37.8)        | .003    | -0.52 | 10 (15.4)                                        | 6.5 (19.9)         | .619    | -0.14 |
| Intoeing, n (%) <sup>d</sup>                                     | 33 (50.8)                                         | 31 (41.9)        | .295    | 0.18  | 33 (50.8)                                        | 14.9 (45.6)        | .678    | 0.12  |
| Osteoarthritis, n (%) <sup>d</sup>                               | 30 (46.2)                                         | 30 (40.5)        | .505    | 0.11  | 30 (46.2)                                        | 13.5 (41.5)        | .707    | 0.11  |
| Enthesopathy/bone spurs/osteophytes, n (%) <sup>d</sup>          | 36 (55.4)                                         | 40 (54.1)        | .875    | 0.03  | 36 (55.4)                                        | 15.0 (46.0)        | .565    | 0.22  |
| Spinal cord compression, n (%) <sup>d</sup>                      | 11 (16.9)                                         | 5 (6.8)          | .061    | 0.32  | 11 (16.9)                                        | 3.2 (9.8)          | .392    | 0.24  |
| Nontraumatic fracture/pseudofracture, n (%) <sup>d</sup>         | 22 (33.9)                                         | 25 (33.8)        | .994    | <0.01 | 22 (33.9)                                        | 7.8 (23.8)         | .317    | 0.26  |
| Traumatic fracture, n (%)                                        | 16 (24.6)                                         | 14 (18.9)        | .415    | 0.14  | 16 (24.6)                                        | 9.9 (30.5)         | .622    | -0.16 |
| Number of fractures ever <sup>i</sup> , mean (SE) <sup>d,i</sup> | 5.50 (2.31)                                       | 3.06 (0.50)      | .311    | 0.15  | 5.50 (2.31)                                      | 3.64 (1.14)        | .964    | 0.07  |

<sup>a</sup> podano ważoną liczbę *n* (%)

<sup>b</sup> do oszacowania SE zastosowano estymator wariancji typu *sandwich*
<sup>c</sup> w przypadku ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia każdemu choremu przypisuje się wagę, aby kohorta była podobna do kohorty BUR, w której każdy chory ma wagę równą 1

<sup>d</sup> charakterystyka chorych, leczenie i historia chorobowa zostały uwzględnione w estymacji wyniku skłonności

<sup>e</sup> zakresy referencyjne: fosfor w surowicy: 2,5; 4,5 mg/dl; 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 18; 72 pg/ml; PTH: 14,72 pg/ml

<sup>f</sup> kwestionariusz WOMAC oceniany jest w skali 0-100. Wyższy wynik oznacza mniej skuteczne leczenie

<sup>g</sup> wynik w kwestionariuszu PROMIS PF równy 50 pkt. odpowiada średnim wynikom w populacji ogólnej

<sup>h</sup> wyższy wynik testu TUG oznacza większe ograniczenia w zakresie mobilności i sprawności fizycznej

<sup>i</sup> obejmuje złamania pourazowe i niezwiązane z urazem/pseudozłamania

Źródło: badanie XLH DMP (Florenzano 2025)

## Rysunek 71.

### Dane demograficzne przed i po ważeniu odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia cz.2

| Characteristic                                               | Before inverse probability of treatment weighting |                  |                 |       | After inverse probability of treatment weighting |                    |                 |       |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------|--------------------------------------------------|--------------------|-----------------|-------|
|                                                              | Burosumab<br>(N = 65)                             | Pi/D<br>(N = 74) | <i>p</i> -value | SMD   | Burosumab<br>(N = 65.0)                          | Pi/D<br>(N = 32.6) | <i>p</i> -value | SMD   |
| Spinal surgery, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                    | 5 (7.7)                                           | 1 (1.4)          | .066            | 0.31  | 5 (7.7)                                          | 0.1 (0.4)          | .032            | 0.38  |
| Tinnitus, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                          | 20 (30.8)                                         | 18 (24.3)        | .395            | 0.14  | 20 (30.8)                                        | 8.3 (25.4)         | .628            | 0.14  |
| Hearing loss, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                      | 18 (27.7)                                         | 17 (23.0)        | .522            | 0.11  | 18 (27.7)                                        | 7.6 (23.3)         | .683            | 0.12  |
| Hyperparathyroidism, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>               | 15 (23.1)                                         | 17 (23.0)        | .988            | <0.01 | 15 (23.1)                                        | 9.7 (29.9)         | .562            | −0.18 |
| Nephrocalcinosis, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                  | 9 (13.9)                                          | 15 (20.3)        | .317            | −0.17 | 9 (13.9)                                         | 4.2 (12.9)         | .917            | 0.03  |
| Hypertension, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                      | 14 (21.5)                                         | 8 (10.8)         | .084            | 0.29  | 14 (21.5)                                        | 6.4 (19.8)         | .866            | 0.05  |
| Headache, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                          | 19 (29.2)                                         | 16 (21.6)        | .302            | 0.17  | 19 (29.2)                                        | 8.4 (25.7)         | .763            | 0.09  |
| Severe headache, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                   | 15 (23.1)                                         | 13 (17.6)        | .419            | 0.14  | 15 (23.1)                                        | 8.1 (24.8)         | .881            | −0.05 |
| Depression, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>                        | 19 (29.2)                                         | 2 (2.7)          | <.001           | 0.77  | 19 (29.2)                                        | 2.2 (6.7)          | .003            | 0.65  |
| Age at XLH diagnosis, mean years (SE) <sup>d</sup>           | 10.29 (2.15)                                      | 7.61 (1.20)      | .278            | 0.19  | 10.29 (2.15)                                     | 9.25 (2.80)        | .776            | 0.08  |
| History of Pi/D ever, <i>n</i> (%)                           | 57 (87.7)                                         | 74 (100.0)       | .002            | −0.53 | 57 (87.7)                                        | 32.6 (100.0)       | .037            | −0.53 |
| History of pediatric Pi/D, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>         | 51 (78.5)                                         | 59 (79.7)        | .854            | −0.03 | 51 (78.5)                                        | 25.1 (77.0)        | .889            | 0.03  |
| Pi/D at baseline, <i>n</i> (%)                               | 28 (43.1)                                         | 74 (100.0)       | <.001           | −1.63 | 28 (43.1)                                        | 32.6 (100.0)       | <.001           | −1.63 |
| Any pain medication at baseline, <i>n</i> (%) <sup>d</sup>   | 39 (60.0)                                         | 27 (36.5)        | .006            | 0.48  | 39 (60.0)                                        | 15.1 (46.4)        | .273            | 0.32  |
| Any opioid medication at baseline, <i>n</i> (%) <sup>d</sup> | 8 (12.3)                                          | 6 (8.1)          | .412            | 0.14  | 8 (12.3)                                         | 4.3 (13.0)         | .935            | −0.03 |

<sup>d</sup> charakterystyka chorych, leczenie i historia chorobowa zostały uwzględnione w estymacji wyniku skłonności

Źródło: badanie XLH DMP (Florenzano 2025)

## 20.10.9.2. Schemat leczenia w badaniu XLH DMP

Rysunek 72.

Schematy leczenia w grupie chorych stosujących doustne fosforany i aktywną wit. D

| Pi/D treatment (N=74)                          | n (%) <sup>a</sup> | Discontinued prior to year 1 visit, n (%) | Median (IQR) months from discontinuation to year 1 visit |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Oral phosphate                                 | 61 (82.4)          | 20 (32.8)                                 | 6.41 (4.49, 8.15)                                        |
| Calcitriol                                     | 37 (50.0)          | 5 (13.5)                                  | 4.80 (3.58, 7.82)                                        |
| Cholecalciferol                                | 17 (23.0)          | 6 (35.3)                                  | 5.41 (4.27, 6.05)                                        |
| Other vitamin D and analogs <sup>b</sup>       | 62 (83.8)          | 26 (41.9)                                 | 7.13 (5.56, 8.74)                                        |
| Vitamin D not otherwise specified <sup>b</sup> | 7 (9.5)            | 3 (42.9)                                  | 6.64 (1.61, 8.74)                                        |

<sup>a</sup> Całkowita liczba N (%) jest obliczona na podstawie wielkości próby kohorty stosującej doustne fosforany i aktywną wit. D wynoszącej 74

<sup>b</sup> Może obejmować leczenie kalcytriolem i/lub cholekalcyferolem

Źródło: badanie XLH DMP (Florenzano 2025)

## 20.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 114.

Kryteria Cook

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

Tabela 115.

Skala AMSTAR 2

| Domena |                                                                                                                                               | Publikacja       |                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
|        |                                                                                                                                               | Domena krytyczna | Odpowiedź                   |
| 1.     | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?                                                       |                  | Tak<br>Nie                  |
| 2.     | Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu? | TAK              | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 3.     | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?                                            |                  | Tak<br>Nie                  |

| Domena                           |                                                                                                                                                                                                           | Publikacja                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                                           | Domena krytyczna                            | Odpowiedź                   |
| 4.                               | Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?                                                                                                                                                       | TAK                                         | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 5.                               | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                                                                               |                                             | Tak<br>Nie                  |
| 6.                               | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                                                                                 |                                             | Tak<br>Nie                  |
| 7.                               | Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?                                                                                                                               | TAK                                         | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 8.                               | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?                                                                                                                |                                             | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 9.                               | Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?                                                 | TAK                                         | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 10.                              | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?                                                                                                                           |                                             | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 11.                              | Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)                                                                                   | TAK                                         | Tak<br>Nie                  |
| 12.                              | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) |                                             | Tak<br>Nie                  |
| 13.                              | Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?                                                        | TAK                                         | Tak<br>Nie                  |
| 14.                              | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?                                                                                                             |                                             | Tak<br>Nie                  |
| 15.                              | Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)               | TAK                                         | Tak<br>Nie                  |
| 16.                              | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?                                                                                                          |                                             | Tak<br>Nie                  |
| Jakość przeglądu systematycznego |                                                                                                                                                                                                           | wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska |                             |

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

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

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

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 116.**

**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 117.**

**Skala IHE\***

| Pytanie                                                                                                                                                                            | Odpowiedź**                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Cel badania</b>                                                                                                                                                                 |                             |
| <b>1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt) | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>Metodyka badania</b>                                                                                                                                                            |                             |
| <b>2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?</b>                                                                                                                        | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?</b>                                                                                                                 | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?</b>                                                                     | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Odpowiedź**                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Populacja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| <b>5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)                                                                                                 | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)                                                                                                                                                                                                               | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>Interwencja i leczenie wspomagające</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                             |
| <b>8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])                                                                                                                                                                  | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])                                                                                                                                       | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>Pomiary punktów końcowych</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| <b>10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)                                                                                                                                                                | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#?</b><br>(Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)                                                                                                                                                                | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| <b>13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>Analiza statystyczna</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| <b>14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?</b>                                                                                                                                                        | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>Wyniki i wnioski</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |
| <b>15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| <b>16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji?</b><br>(Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie) | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                   | Odpowiedź**                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)?<br>(Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu) | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane?<br>(Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)                                                                                                       | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| 19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?                                                                                                                                                                                                            | Tak<br>Niejasne<br>Nie      |
| Konflikty interesów i źródła wsparcia                                                                                                                                                                                                                     |                             |
| 20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania?<br>(Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)                                                          | Tak<br>Częściowo tak<br>Nie |
| Suma                                                                                                                                                                                                                                                      |                             |
| Badania eksperymentalne^^                                                                                                                                                                                                                                 | 20 pkt.                     |
| Badania obserwacyjne^^                                                                                                                                                                                                                                    | 18 pkt.                     |

\*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

\*\*odpowiedź „tak” – 1 pkt. odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

**Tabela 118**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń *Cochrane Collaboration* – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)**

| Nr                                                                                                                         | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji) | Badanie 1 | Badanie 2 | Badanie 3 | Badanie 4 | Badanie 5 | Badanie 6 | Badanie 7 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji<br>(ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i> ) |                                                                                                                                            |           |           |           |           |           |           |           |
| 1.1                                                                                                                        | Czy przydział do grup<br>(ang. <i>allocation sequence</i> )<br>był losowy?                                                                 |           |           |           |           |           |           |           |
| 1.2                                                                                                                        | Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?                                                         |           |           |           |           |           |           |           |
| 1.3                                                                                                                        | Czy początkowe różnice między grupami wskazują                                                                                             |           |           |           |           |           |           |           |

| Nr                                                                                                                                                                                                                                                             | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)                                               | Badanie 1 | Badanie 2 | Badanie 3 | Badanie 4 | Badanie 5 | Badanie 6 | Badanie 7 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                | na problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                                      |           |           |           |           |           |           |           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | Ocena RoB                                                                                                                                                                                |           |           |           |           |           |           |           |
| Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)*<br>(ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i> ) |                                                                                                                                                                                          |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.1                                                                                                                                                                                                                                                            | Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?                                                                                                                    |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.2                                                                                                                                                                                                                                                            | Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?                                                                    |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.3                                                                                                                                                                                                                                                            | Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d<br>Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania? |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.4                                                                                                                                                                                                                                                            | Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT<br>Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?                                                                                                            |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.5                                                                                                                                                                                                                                                            | Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d<br>Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?                                                                                          |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.6                                                                                                                                                                                                                                                            | Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                    |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.7                                                                                                                                                                                                                                                            | Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d<br>Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?                                                |           |           |           |           |           |           |           |

| Nr                                                                                                                                                                                                                                                     | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)                                    | Badanie 1 | Badanie 2 | Badanie 3 | Badanie 4 | Badanie 5 | Badanie 6 | Badanie 7 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Ocena RoB                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |           |           |           |           |           |           |           |
| Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)*<br>(ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i> ) |                                                                                                                                                                               |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.1                                                                                                                                                                                                                                                    | Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?                                                                                                         |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.2                                                                                                                                                                                                                                                    | Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?                                                         |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.3                                                                                                                                                                                                                                                    | Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d<br>Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?                                                        |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.4                                                                                                                                                                                                                                                    | Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                                |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.5                                                                                                                                                                                                                                                    | Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?                                                                             |           |           |           |           |           |           |           |
| 2.6                                                                                                                                                                                                                                                    | Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d<br>Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji? |           |           |           |           |           |           |           |
| Ocena RoB                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |           |           |           |           |           |           |           |
| Błąd systematyczny związany z brakiem wyników<br>(ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i> )                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                               |           |           |           |           |           |           |           |
| 3.1                                                                                                                                                                                                                                                    | Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?                                                       |           |           |           |           |           |           |           |

| Nr                                                                                                                                  | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T<br>(tak), PT (prawdopodobnie<br>tak), N (nie), PN<br>(prawdopodobnie nie),<br>b/d, n/d wraz z<br>uzasadnieniem decyzji) | Badanie<br>1 | Badanie<br>2 | Badanie<br>3 | Badanie<br>4 | Badanie<br>5 | Badanie<br>6 | Badanie<br>7 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 3.2                                                                                                                                 | Jeśli w 3.1 odpowiedź N<br>lub PN lub b/d<br><br>Czy istnieją dowody na to,<br>że na wynik nie wpływały<br>braki danych dotyczących<br>wyniku?            |              |              |              |              |              |              |              |
| 3.3                                                                                                                                 | Jeśli w 3.2 odpowiedź N<br>lub PN<br><br>Czy brak wyniku może<br>zależać od jego<br>prawdziwej wartości?                                                  |              |              |              |              |              |              |              |
| 3.4                                                                                                                                 | Jeśli w 3.3 odpowiedź T<br>lub PT lub b/d<br><br>Czy jest prawdopodobne,<br>że brak wyniku zależał od<br>jego prawdziwej<br>wartości?                     |              |              |              |              |              |              |              |
| Ocena RoB                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |              |              |              |              |              |              |              |
| Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników<br>(ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i> )                         |                                                                                                                                                           |              |              |              |              |              |              |              |
| 4.1                                                                                                                                 | Czy metoda pomiaru<br>wyniku była niewłaściwa?                                                                                                            |              |              |              |              |              |              |              |
| 4.2                                                                                                                                 | Czy pomiar lub ustalenie<br>wyniku mogło różnić się<br>pomiędzy grupami?                                                                                  |              |              |              |              |              |              |              |
| 4.3                                                                                                                                 | Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź<br>N lub PN lub b/d<br><br>Czy osoby oceniające<br>wyniki wiedziały jaką<br>interwencję przypisano<br>choremu?                |              |              |              |              |              |              |              |
| 4.4                                                                                                                                 | Jeśli w 4.3 odpowiedź T<br>lub PT lub b/d<br><br>Czy na ocenę wyniku<br>mogła mieć wpływ<br>znajomość przypisanej<br>interwencji?                         |              |              |              |              |              |              |              |
| 4.5                                                                                                                                 | Jeśli w 4.4 odpowiedź T<br>lub PT lub b/d<br><br>Czy jest prawdopodobne,<br>że na ocenę wyniku miała<br>wpływ znajomość<br>przypisanej interwencji?       |              |              |              |              |              |              |              |
| Ocena RoB                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |              |              |              |              |              |              |              |
| Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników<br>(ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i> ) |                                                                                                                                                           |              |              |              |              |              |              |              |

| Nr               | Pytanie<br>(możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)                                   | Badanie 1 | Badanie 2 | Badanie 3 | Badanie 4 | Badanie 5 | Badanie 6 | Badanie 7 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 5.1              | Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepiionych danych końcowych?            |           |           |           |           |           |           |           |
| 5.2              | Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku? |           |           |           |           |           |           |           |
| 5.3              | Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?                                                             |           |           |           |           |           |           |           |
| Ocena RoB        |                                                                                                                                                                              |           |           |           |           |           |           |           |
| Ogólna ocena RoB |                                                                                                                                                                              |           |           |           |           |           |           |           |

\*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

**Tabela 119.**

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

| SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE                                                                                                                                            |                                                                                                    |   |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|
| Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki. |                                                                                                    |   |                      |
| Pytanie                                                                                                                                                                                                   | Odpowiedź                                                                                          |   | Suma                 |
| Dobór próby                                                                                                                                                                                               |                                                                                                    |   |                      |
| 1) Reprezentatywność kohorty narażonej                                                                                                                                                                    | a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności | * | .....<br>(max. ****) |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                     |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------|
|                                                                            | b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności                                                                                                                                                        | * |                     |
|                                                                            | c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)                                                                                                                                                                                  |   |                     |
|                                                                            | d) nie określono metody doboru kohorty                                                                                                                                                                                                             |   |                     |
| 2) Dobór kohorty bez narażenia                                             | a) z tego samego środowiska co narażona kohorta                                                                                                                                                                                                    | * |                     |
|                                                                            | b) z innego środowiska (z innej populacji)                                                                                                                                                                                                         |   |                     |
|                                                                            | c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia                                                                                                                                                                                               |   |                     |
| 3) Stwierdzenie narażenia                                                  | a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)                                                                                                                                                                                            | * |                     |
|                                                                            | b) ustrukturyzowany wywiad                                                                                                                                                                                                                         | * |                     |
|                                                                            | c) raportowane przez chorego w formie pisemnej                                                                                                                                                                                                     |   |                     |
|                                                                            | d) nie określono                                                                                                                                                                                                                                   |   |                     |
| 4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?   | a) tak                                                                                                                                                                                                                                             | * |                     |
|                                                                            | b) nie                                                                                                                                                                                                                                             |   |                     |
| Porównywalność                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                     |
| 1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy            | a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)                                                                                                                                                                        | * | .....<br>(max. **)  |
|                                                                            | b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)                                                                                                                         | * |                     |
| Punkt końcowy                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                     |
| 1) Ocena wystąpienia punktu końcowego                                      | a) niezależna ocena z zaślepieniem                                                                                                                                                                                                                 | * | .....<br>(max. ***) |
|                                                                            | b) łączenie zapisów                                                                                                                                                                                                                                | * |                     |
|                                                                            | c) raportowane przez chorego                                                                                                                                                                                                                       |   |                     |
|                                                                            | d) nie określono                                                                                                                                                                                                                                   |   |                     |
| 2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy? | a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)                                                                                                                                                                   | * |                     |
|                                                                            | b) nie                                                                                                                                                                                                                                             |   |                     |
| 3) Poprawność obserwacji kohort                                            | a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych                                                                                                                                                                                                | * |                     |
|                                                                            | b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych | * |                     |
|                                                                            | c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych                                                                                                                                  |   |                     |
|                                                                            | d) nie określono                                                                                                                                                                                                                                   |   |                     |

**Tabela 120.**

**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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

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

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 20.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 121.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych**

| Badanie<br>(publikacja) | OBS | Interwencja |   | Kontrola |   | OR<br>(95% CI) | RD<br>(95% CI) | IS |
|-------------------------|-----|-------------|---|----------|---|----------------|----------------|----|
|                         |     | n (%)       | N | n (%)    | N |                |                |    |
|                         |     |             |   |          |   |                |                |    |

**Tabela 122.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

| Badanie<br>(publikacja) | OBS | Interwencja  |   | Kontrola     |   | MD<br>(95% CI) | IS |
|-------------------------|-----|--------------|---|--------------|---|----------------|----|
|                         |     | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N |                |    |
|                         |     |              |   |              |   |                |    |

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

Tabela 123.

**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr                                                                                          | Zadanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca<br>w dokumencie, gdzie dana<br>informacja jest zamieszczona, np.<br>nazwa rozdziału (w przypadku „Nie”<br>konieczne uzasadnienie) |
| 1.                                                                                          | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>metodyki badań</li> </ul> | Rozdział 3 (3.6) 20.10                                                                                                                                               |
| 2.                                                                                          | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rozdziały 3.6.1, 20.8, 20.9                                                                                                                                          |
| 3.                                                                                          | Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rozdziały 4 - 14 oraz Załącznik 20                                                                                                                                   |
| 4.                                                                                          | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rozdziały 3 (3.6) 23                                                                                                                                                 |
| 5.                                                                                          | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rozdział 3 i 20.620.620.7                                                                                                                                            |
| 6.                                                                                          | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu                                                                                                                                                                                                                                                          | Rozdziały 3 (3.6) 20.10                                                                                                                                              |
| 7.                                                                                          | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                      |
| 7.1                                                                                         | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej                                                                                                                                                                                                                                     | Rozdział 20.1020.10                                                                                                                                                  |
| 7.2                                                                                         | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Rozdział 20.10                                                                                                                                                       |
| 7.3                                                                                         | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rozdział 20.10                                                                                                                                                       |

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr                                                                                          | Zadanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca<br>w dokumencie, gdzie dana<br>informacja jest zamieszczona, np.<br>nazwa rozdziału (w przypadku „Nie”<br>konieczne uzasadnienie) |
| 7.4                                                                                         | Charakterystyki grupy osób badanych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rozdział 20.10                                                                                                                                                       |
| 7.5                                                                                         | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rozdział 20.10                                                                                                                                                       |
| 7.6                                                                                         | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rozdział 20.1020.10                                                                                                                                                  |
| 7.7                                                                                         | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rozdział 20.1020.10                                                                                                                                                  |
| 7.8                                                                                         | Wskazania źródeł finansowania badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rozdział 20.10                                                                                                                                                       |
| 8.                                                                                          | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej                                                                                                                                                                           | Rozdziały 4 - 14 oraz Załącznik 20                                                                                                                                   |
| 9.                                                                                          | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) | Rozdział 161416                                                                                                                                                      |

## 21. Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Schemat PICOS .....                                                                                                                                                                    | 29 |
| Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....                                                                                                                                      | 43 |
| Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....                                                                           | 48 |
| Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania CL303 wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0) ..... | 67 |
| Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....                                                                                               | 71 |
| Tabela 6. Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN w badaniu CL303 .....                                                                                        | 75 |
| Tabela 7. Zmiana stężenia fosforanów, 1,25(OH) <sub>2</sub> D i wartości wskaźnika TmP/GFR względem wartości początkowych w badaniu CL303 .....                                                  | 76 |
| Tabela 8. Zmiana aktywności BALP względem wartości początkowych w badaniu CL303 .....                                                                                                            | 79 |
| Tabela 9. Zmiana stężenia P1NP i CTx względem wartości początkowych w badaniu CL303 .....                                                                                                        | 80 |
| Tabela 10. Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości początkowych w badaniu CL303 .....                                                                                                         | 81 |
| Tabela 11. Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w badaniu CL303 .....                                                                          | 82 |
| Tabela 12. Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w badaniu CL303 .....                                                             | 82 |
| Tabela 13. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF i WOMAC względem wartości początkowych w badaniu CL303 .....                                                                                     | 84 |

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 14. Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN mierzonego w połowie okresów dawkowania w tyg. 24-48 w przedłużeniu badania <i>CL303</i> ..... | 87  |
| Tabela 15. Zmiana stężenia fosforanów, wartości wskaźnika TmP/GFR i stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D względem wartości początkowych w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....       | 87  |
| Tabela 16. Zmiana stężenia BALP względem wartości początkowych w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                                                            | 89  |
| Tabela 17. Zmiana stężenia P1NP i CTx w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                                                                                     | 90  |
| Tabela 18. Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości początkowych w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                                                        | 90  |
| Tabela 19. Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                  | 91  |
| Tabela 20. Odsetek wygojonych aktywnych złamań lub pseudozłamań występujących na początku badania w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                         | 91  |
| Tabela 21. Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC, BPI-SF i BFI względem wartości początkowych w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                               | 93  |
| Tabela 22. Stężenia fosforanów w surowicy w badaniu <i>BUR02</i> .....                                                                                                              | 97  |
| Tabela 23. Wartość wskaźnika TmP/GFR w badaniu <i>BUR02</i> .....                                                                                                                   | 97  |
| Tabela 24. Stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w badaniu <i>BUR02</i> .....                                                                                                 | 98  |
| Tabela 25. Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości początkowej w badaniu <i>BUR02</i> .....                                                                                      | 99  |
| Tabela 26. Zmiana wyniku kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI w badaniu <i>BUR02</i> względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania <i>CL303</i> .....                  | 101 |
| Tabela 27. Częstość stosowania leków przeciwbólowych/ opioidów w badaniu <i>BUR02</i> .....                                                                                         | 105 |

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 28. Zmiana parametrów tworzenia kości względem wartości początkowych w badaniu CL304.....                                   | 107 |
| Tabela 29. Zmiana opóźnienia mineralizacji w badaniu CL304.....                                                                    | 107 |
| Tabela 30. Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej LLN w badaniu CL304.....                          | 108 |
| Tabela 31. Zmiana stężenia fosforanów, TmP/GFR i 1,25(OH) <sub>2</sub> D względem wartości początkowych w badaniu CL304.....       | 109 |
| Tabela 32. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy, wskaźnika TmP/GFR, stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w badaniu Insogna 2024 ..... | 111 |
| Tabela 33. Zmiana aktywności BALP względem wartości początkowych w badaniu CL304 i Insogna 2024 .....                              | 116 |
| Tabela 34. Zmiana stężenia P1NP i CTx względem wartości początkowych w badaniu CL304.....                                          | 117 |
| Tabela 35. Odsetek wygojonych aktywnych pseudozłamań występujących na początku badania w badaniu CL304 .....                       | 117 |
| Tabela 36. Zmiana wyników zgłaszanych przez chorych w badaniu Insogna 2024 .....                                                   | 118 |
| Tabela 37. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI względem wartości początkowych w badaniu CL304.....                                   | 119 |
| Tabela 38. Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu Insogna 2024 .....                                                 | 120 |
| Tabela 39. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu Orlando 2024, Arcidiacono 2023 i [REDACTED] .....                       | 125 |
| Tabela 40. Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy >LLN w badaniu [REDACTED] .....                                    | 127 |
| Tabela 41. Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy poniżej normy w badaniu Arcidiacono 2023 .....                     | 128 |

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 42. Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy powyżej i poniżej LLN w badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> .....           | 129 |
| Tabela 43. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> i [REDACTED] [REDACTED].....            | 130 |
| Tabela 44. Zmiana stężenia PTH w surowicy w badaniu [REDACTED].....                                                                     | 132 |
| Tabela 45. Zmiana stężenia wapnia w surowicy w badaniu [REDACTED].....                                                                  | 133 |
| Tabela 46. Zmiana aktywności ALP w surowicy w badaniu [REDACTED].....                                                                   | 135 |
| Tabela 47. Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                    | 137 |
| Tabela 48. Częstość występowania zmian widocznych podczas scyntygrafii w badaniu <i>Krishna 2023</i> .....                              | 140 |
| Tabela 49. Zmiana maksymalnej siły kończyn dolnych i siły uścisku dłoni w badaniu <i>Orlando 2024</i> .....                             | 140 |
| Tabela 50. Zmiana wyniku testu 6MWT w badaniu <i>Orlando 2024</i> i w badaniu <i>Krishna 2023</i> .....                                 | 141 |
| Tabela 51. Częstość występowania poprawy wyniku 6MWT powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie w badaniu <i>Krishna 2023</i> ..... | 142 |
| Tabela 52. Zmiana wyniku testu SPPB oraz jego komponentów w badaniu <i>Orlando 2024</i> .....                                           | 143 |
| Tabela 53. Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                           | 143 |
| Tabela 54. Częstość występowania prawidłowego wyniku testu wstawania z pozycji siedzącej w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....        | 144 |
| Tabela 55. Zmiana czasu ogólnej aktywności fizycznej oraz czasu siedzenia w badaniu <i>Orlando 2024</i> .....                           | 145 |
| Tabela 56. Zmiana wyniku testu TUG względem wartości początkowej w badaniu <i>Krishna 2023</i> .....                                    | 145 |

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 57. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF względem wartości wyjściowych w badaniu ██████████ .....                                     | 146 |
| Tabela 58. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                         | 148 |
| Tabela 59. Zmiana wyniku w kwestionariuszu BPI – domena bólu w badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> .....                                         | 148 |
| Tabela 60. Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC względem wartości wyjściowych w badaniu ██████████ .....                                      | 149 |
| Tabela 61. Zmiana wyniku w kwestionariuszu WOMAC w badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> .....                                                     | 150 |
| Tabela 62. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości wyjściowej w badaniu ██████████ .....                                    | 152 |
| Tabela 63. Zmiana wyniku kwestionariusza dotyczącego zmęczenia w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                       | 153 |
| Tabela 64. Zmiana wyniku w zakresie najlepszego wyobrażenia o zdrowiu w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>Krishna 2023</i> ..... | 154 |
| Tabela 65. Zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ w badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> .....                                                       | 154 |
| Tabela 66. Zmiana wyniku w kwestionariuszu RAPID3 w badaniu <i>Arcidiacono 2025</i> .....                                                    | 155 |
| Tabela 67. Częstość przerwania stosowania opioidów w badaniu <i>Krishna 2023</i> .....                                                       | 155 |
| Tabela 68. Zmiana indeksu masy mięśni szkieletowych w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                  | 156 |
| Tabela 69. Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>CL303</i> .....                                                                                | 159 |
| Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w badaniu <i>CL303</i> .....                             | 161 |
| Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu <i>CL303</i> .....                          | 163 |
| Tabela 72. Zmiana punktacji w ocenie nefrokalcynozy w oparciu o USG nerek w badaniu <i>CL303</i> .....                                       | 167 |

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 73. Zmiana punktacji w echokardiograficznej ocenie zwapnienia serca w badaniu <i>CL303</i> .....                                 | 167 |
| Tabela 74. Profil bezpieczeństwa w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                                              | 168 |
| Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>CL303</i> .....                                                     | 169 |
| Tabela 76. Zmiana punktacji w ocenie nefrokalcynozy w przedłużeniu badania <i>CL303</i> .....                                           | 171 |
| Tabela 77. Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w trakcie leczenia w badaniu <i>BUR02</i> .....                       | 172 |
| Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia w badaniu <i>BUR02</i> .....                       | 172 |
| Tabela 79. Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>CL304</i> .....                                                                           | 174 |
| Tabela 80. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu <i>CL304</i> ..... | 175 |
| Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających monitorowania w badaniu <i>CL304</i> .....                          | 176 |
| Tabela 82. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w 1. roku w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....            | 179 |
| Tabela 83. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w 1. roku w badaniu <i>XLH DMP</i> w kohorcie BUR .....                                | 179 |
| Tabela 84. Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy >LLN w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                     | 181 |
| Tabela 85. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....         | 182 |
| Tabela 86. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w 1. roku w badaniu <i>XLH DMP</i> w kohorcie BUR .....                   | 182 |
| Tabela 87. Częstość występowania stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy >LLN w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                        | 184 |

|                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 88. Zmiana stężenia nienaruszonego PTH w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                            | 184 |
| Tabela 89. Zmiana stężenia PTH w surowicy w 1. roku w badaniu <i>XLH DMP</i> w kohorcie BUR.....                                                           | 185 |
| Tabela 90. Częstość występowania stężenia PTH w surowicy <ULN w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                                               | 186 |
| Tabela 91. Zmiana wyników kwestionariusza WOMAC względem wartości początkowych w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                              | 187 |
| Tabela 92. Zmiana wyników kwestionariusza WOMAC w 1. roku w badaniu <i>XLH DMP</i> w podgrupach w kohorcie BUR .....                                       | 187 |
| Tabela 93. Częstość występowania poprawy wyniku kwestionariusza WOMAC powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie w badaniu <i>XLH DMP</i> .....        | 189 |
| Tabela 94. Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF względem wartości początkowych w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                           | 191 |
| Tabela 95. Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF w 1. roku w badaniu <i>XLH DMP</i> w podgrupach w kohorcie BUR.....                                     | 191 |
| Tabela 96. Zmiana w wyniku kwestionariusza TUG względem wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                                | 193 |
| Tabela 97. Zmiana wyniku kwestionariusza TUG w 1. roku w badaniu <i>XLH DMP</i> w podgrupach w kohorcie BUR .....                                          | 193 |
| Tabela 98. Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u dorosłych (N=203) chorych na XLH (N=176) i TIO (N=27) ..... | 201 |
| Tabela 99. Podsumowanie wyników z badań klinicznych włączonych do analizy .....                                                                            | 211 |
| Tabela 100. Założenia <i>Planu analizy statystycznej</i> w badaniach włączonych do analizy ....                                                            | 225 |
| Tabela 101. Średnie początkowe i końcowe stężenie fosforanów w badaniu <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach.....                                            | 228 |

|                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 102. Częstość występowania stężenia fosforanów w surowicy >LLN na początku badania <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach .....              | 229 |
| Tabela 103. Średnia początkowa i końcowa wartość wskaźnika TmP/GFR w badaniu <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach.....                            | 230 |
| Tabela 104. Częstość występowania TmP/GFR >LLN na początku badania <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach.....                                      | 231 |
| Tabela 105. Średnie stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D na początku i na końcu badania <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach.....                     | 232 |
| Tabela 106. Częstość występowania stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy >LLN na początku badania <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach ..... | 233 |
| Tabela 107. Średnie początkowe i końcowe wartości odległości 6MWT w badaniu <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach.....                             | 234 |
| Tabela 108. Średnie początkowe i końcowe wartości wyników kwestionariuszy WOMAC, BPI-SF i BFI w badaniu <i>BUR02</i> – analiza w podgrupach..... | 235 |
| Tabela 109 Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla burosumabu w populacji docelowej .....                                             | 244 |
| Tabela 110. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....                     | 245 |
| Tabela 111. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....                                      | 245 |
| Tabela 112. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....                                                               | 246 |
| Tabela 113. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....                                                                      | 249 |
| Tabela 114. Kryteria Cook.....                                                                                                                   | 282 |
| Tabela 115. Skala AMSTAR 2.....                                                                                                                  | 282 |
| Tabela 116. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....                                                                                             | 284 |

---

|                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 117. Skala IHE*                                                                                                                                                      | 284 |
| Tabela 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i> – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0) | 286 |
| Tabela 119. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych                                                    | 290 |
| Tabela 120. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup>                                                                                        | 292 |
| Tabela 121. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych                                                                                                                | 292 |
| Tabela 122. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych                                                                                                                       | 293 |
| Tabela 123. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>                                                                 | 294 |

---

## 22. Spis rysunków

|                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....                                                                | 32  |
| Rysunek 2. Zmiana stężenia TmP/GFR i 1,25(OH) <sub>2</sub> D w badaniu CL303.....                                                        | 77  |
| Rysunek 3 Zmiana stężenia fosforu w badaniu CL303 .....                                                                                  | 78  |
| Rysunek 4. Zmiana stężenia wapnia, wydalania wapnia, iPTH w badaniu CL303 .....                                                          | 79  |
| Rysunek 5. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF i WOMAC względem wartości początkowych w badaniu CL303.....                              | 85  |
| Rysunek 6. Zmiana stężenia fosforu, TmP/GFR i 1,25(OH) <sub>2</sub> D w przedłużeniu badania CL303.....                                  | 88  |
| Rysunek 7. Schemat badania CL303 oraz jego otartego przedłużenia BUR02.....                                                              | 95  |
| Rysunek 8. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniach CL303 oraz BUR02.....                                                       | 97  |
| Rysunek 9. Średnia wartość wskaźnika TmP/GFR w czasie badania CL303 oraz BUR02 ...                                                       | 98  |
| Rysunek 10. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w badaniach CL303 oraz BUR02.....                                         | 99  |
| Rysunek 11. Zmiana wyniku testu 6MWT względem wartości wyjściowej w badaniach CL303 oraz BUR02.....                                      | 100 |
| Rysunek 12. Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC w badaniu BUR02 względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania CL303 .....  | 102 |
| Rysunek 13. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF w badaniu BUR02 względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania CL303 ..... | 103 |
| Rysunek 14. Zmiana wyniku kwestionariusza BFI w badaniu BUR02 względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia badania CL303 .....    | 104 |
| Rysunek 15. Zmiana stężenia TmP/GFR i 1,25(OH) <sub>2</sub> D w badaniu CL304 .....                                                      | 110 |
| Rysunek 16. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu Insogna 2024.....                                                            | 112 |

|                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 17. Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                                                | 113 |
| Rysunek 18. Zmiana stężenia wapnia, PTH, 25(OH)D i kreatyniny w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                                | 113 |
| Rysunek 19. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                                          | 114 |
| Rysunek 20. Zmiana wewnątrzkomórkowego stężenia fosforanów nieorganicznych (A) oraz szybkość syntezy ATP (B) w badaniu <i>Insogna 2024</i> ..... | 115 |
| Rysunek 21. Zmiana aktywności bALP w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                                                           | 116 |
| Rysunek 22. Zmiana wyników zgłaszanych przez chorych w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                                         | 119 |
| Rysunek 23. Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                                       | 121 |
| Rysunek 24. Zmiana wyników testów oceniających siłę kończyn dolnych w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                          | 122 |
| Rysunek 25. Zmiana wyników testów oceniających siłę kończyn górnych w badaniu <i>Insogna 2024</i> .....                                          | 122 |
| Rysunek 26. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w 1. roku w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                    | 179 |
| Rysunek 27. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                 | 182 |
| Rysunek 28. Zmiana stężenia nienaruszonego PTH w stosunku do wartości początkowej w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                 | 185 |
| Rysunek 29. Zmiana wyników kwestionariusza WOMAC w stosunku do wartości początkowych w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                              | 189 |
| Rysunek 30. Zmiana wyniku kwestionariusza PROMIS PF względem wartości początkowych w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                | 191 |
| Rysunek 31. Zmiana w wyniku kwestionariusza TUG względem wartości początkowych w badaniu <i>XLH DMP</i> .....                                    | 194 |

|                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 32. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu [REDACTED] .....                                                               | 126 |
| Rysunek 33. Zmiana stężenia fosforanów w surowicy w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                  | 126 |
| Rysunek 34. Zmiana stężenia witaminy D w surowicy w badaniu [REDACTED] .....                                                               | 130 |
| Rysunek 35. Zmiana stężenia 1,25(OH) <sub>2</sub> D w surowicy w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                     | 131 |
| Rysunek 36. Zmiana stężenia 25(OH) D w surowicy w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                    | 131 |
| Rysunek 37. Zmiana stężenia PTH w surowicy w badaniu [REDACTED] .....                                                                      | 132 |
| Rysunek 38. Zmiana stężenia wapnia w surowicy w badaniu [REDACTED] .....                                                                   | 134 |
| Rysunek 39. Zmiana aktywności ALP w surowicy w badaniu [REDACTED] .....                                                                    | 135 |
| Rysunek 40. Zmiana aktywności bALP w surowicy w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                      | 136 |
| Rysunek 41. Zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                      | 137 |
| Rysunek 42. Zmiana stężenia CTx w surowicy w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                         | 139 |
| Rysunek 43. Zmiana wyników testów sprawności fizycznej w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> ...                                               | 144 |
| Rysunek 44. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI-SF w badaniu [REDACTED] .....                                                                | 147 |
| Rysunek 45. Zmiana wyniku kwestionariusza BPI w badaniu <i>Arcidiacono 2023</i> .....                                                      | 148 |
| Rysunek 46. Zmiana wyniku kwestionariusza WOMAC w badaniu [REDACTED] .....                                                                 | 150 |
| Rysunek 47. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w badaniu [REDACTED] .....                                                              | 152 |
| Rysunek 48. Zmiana wyniku kwestionariusza dotyczącego zmęczenia w badaniu<br><i>Arcidiacono 2023</i> .....                                 | 153 |
| Rysunek 49. Stężenie wapnia, wydalania wapnia, iPTH na podstawie badania <i>CL303</i> .....                                                | 89  |
| Rysunek 50. Średnie stężenie fosforanów w surowicy w czasie badania <i>CL303</i> oraz<br><i>BUR02</i> w podziale na podgrupy chorych ..... | 229 |
| Rysunek 51. Średnie wartości wskaźnika TmP/GFR w czasie badania <i>BUR02</i> w podziale<br>na podgrupy chorych .....                       | 231 |

---

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 52. Średnie stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D w czasie badania <i>CL303</i> oraz <i>BUR02</i> w podziale na podgrupy chorych ..... | 233 |
| Rysunek 53. Średni dystans 6MWT w czasie badania <i>CL303</i> oraz <i>BUR02</i> w podziale na podgrupy chorych .....                      | 234 |
| Rysunek 54. Średnie wyniki kwestionariusza WOMAC w czasie badania <i>CL303</i> oraz <i>BUR02</i> w podziale na grupy .....                | 237 |
| Rysunek 55. Średnie wyniki kwestionariusza BPI-SF w czasie badania <i>CL303</i> oraz <i>BUR02</i> w podziale na grupy .....               | 238 |
| Rysunek 56. Średnie wyniki kwestionariusza BFI w czasie badania <i>CL303</i> oraz <i>BUR02</i> w podziale na grupy .....                  | 239 |

---

## 23. Bibliografia

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

| Odwołanie                             | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badania pierwotne włączone do analizy |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Arcidiacono 2023                      | Arcidiacono T., Foligno N.E., Brioni E., i in., Different Efficacy of Burosumab on Physical Performance and Serum Phosphate in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets during the First Six-Month of Treatment. Journal of Clinical Medicine (2023) 12:8 Article Number: 2906. Date of Publication: 1 Apr 2023 |
| Arcidiacono 2025                      | Arcidiacono G.P.; Camozzi V., Tripepi G. i in., Predictors of response to burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: real-world data from an Italian cohort, Journal of Endocrinological Investigation 2025; 48:1857–1869                                                                                           |
| Briot 2021                            | Briot K., Portale A.A., Brandi M.L., i in., Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphatemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. „RMD Open” t. 7 nr 3 (2021)                                                                    |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Florenzano 2025                       | Florenzano P., Imel E.A., Khan A.A. i in., Real-world effectiveness of burosumab vs oral phosphate and active vitamin D in adults with X-linked hypophosphatemia, Journal of Bone and Mineral Research, 2025; 40:973–986                                                                                                     |
| Insogna 2018                          | Insogna K.L., Briot K., Imel E.A., i in., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. „Journal of Bone and Mineral Research” t. 33 nr 8 (2018)                           |
| Insogna 2019                          | Insogna K.L., Rauch F., Kamenický P., i in., Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. „Journal of Bone and Mineral Research” t. 34 nr 12 (2019)                                                                   |
| Insogna 2024                          | Insogna K.L., Sullivan R., Parziale S., i in., Effect of Burosumab on Muscle Function and Strength, and Rates of ATP Synthesis in Skeletal Muscle in Adults With XLH. „The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” t. 109 nr 3 (2024)                                                                                |
| Javaid 2023                           | Javaid M.K., Kamenický P., Roux C., i in., Long-term safety of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) in a phase 3b open-label study. Aging Clinical and Experimental Research (2023) 35 Supplement 1 (S70). Date of Publication: 1 Jul 2023                                                               |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kamenicky 2023                         | Kamenicky P., Briot K., Brandi M.L., i in., Benefit of burosumab in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH) is maintained with long-term treatment. „RMD Open” t. 9 nr 1 (2023)                                                                                                                  |
|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Krishna 2023                           | Krishna G., Cuarentas A.K., Finezilber Y., i in., improvement in patient outcomes following initiation of burosumab in adults with XLH: a single centre experience. Aging Clinical and Experimental Research (2023) 35 Supplement 1 (S516). Date of Publication: 1 Jul 2023                           |
| Orlando 2024                           | Orlando G., Roy M., Bubbear J., i in. Longitudinal assessment of physical function in adults with X-linked hypophosphatemia following initiation of burosumab therapy. „Osteoporosis International” (2024)                                                                                            |
| Portale 2019                           | Portale A.A., Carpenter T.O., Brandi M.L., i in. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. „Calcified Tissue International” t. 105 nr 3 (2019) |
| Opracowania wtórne włączone do analizy |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ali 2025                               | Ali D.S., Mirza R.D., Alsarraf F. i in., Systematic Review: Efficacy of Medical Therapy on Outcomes Important to Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2025; 110:1767–1780                                                                |
| CADTH 2020                             | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 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]; 2020 Jul.                                  |
| Dodamani 2024                          | Dodamani M.H., Cheryl Kumar S., Bhattacharjee S., i in., Efficacy and safety of burosumab compared with conventional therapy in patients with X-linked hypophosphatemia: A systematic review, „Archives of Endocrinology and Metabolism” t. 68 (2024)                                                 |
| Kiafzezi 2024                          | Kiafzezi D., Stamati A., Karagiannis T., i in., Burosumab Efficacy and Safety in Patients with X-Linked Hypophosphatemia: Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Data. „Calcified Tissue International” t. 115 nr 3 (2024)                                                                 |
| Vaisbich 2024                          | Vaisbich M.H., De Cillo A.C.P., Silva B.C.C., i in., Real-world data of Brazilian adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) treated with burosumab and comparison with other worldwide cohorts. „Molecular Genetics & Genomic Medicine” t. 12 nr 2 (2024)                                           |
| Wang 2024                              | Wang S., Wang X., He M., i in., Efficacy and Safety of Burosumab in X-linked Hypophosphatemia. „The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” t. 109 nr 1 (2023)                                                                                                                                |
| Dodatkowa ocena bezpieczeństwa         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ADR 2024                               | European database of suspected adverse drug reaction reports, Crysvita®, 2024, <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (data dostępu: 20.09.2024 r.)                                                                                                                        |
| ChPL Crysvita®                         | Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita® (data dostępu 20.09.2024 r.)                                                                                                                                                                                                                           |
| EMA 2020                               | European Medicines Agency, <i>Assessment report</i> , Crysvita®, EMA/423776/2020, 2020, 1-151                                                                                                                                                                                                         |
| FDA 2023                               | Food and Drug Administration, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION Crysvita® (burosumab-twza) injection, for subcutaneous use Initial U.S., Revised: 3/2023                                                                                                                                          |
| WHO UMC 2024                           | World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Crysvita®, 2024, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 20.09.2024 r.)                                                                                                                               |

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

| Nazwa            | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                          | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abdullah 2023    | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                         | Abdullah A., Wuerschling S.N., Kollmuss M., i in., X-Linked Hypophosphatemia: Does Targeted Therapy Modify Dental Impairment? Journal of Clinical Medicine (2023) 12:24 Article Number: 7546. Date of Publication: 1 Dec 2023                                                                                                       |
| Aiello 2021      | Niewłaściwa populacja | BUR stosowano w populacji pediatrycznej.                                                                                                           | Aiello F., Di Cola R.S., Luongo C., i in., Phenotype characterization of a PHEX intron mutation in an Italian family affected by X linked hypophosphatemic rickets. Hormone Research in Paediatrics (2021) 94:SUPPL 1 (213). Date of Publication: 2021                                                                              |
| Al Shammari 2021 | Niewłaściwa metodyka  | Opis przypadków.                                                                                                                                   | Al Shammari S., Al Enezi A., Sameer G., Fawzy N. Experience of 6-months of burosumab therapy in five siblings with X-linked hypophosphataemic rickets in the State of Kuwait. Hormone Research in Paediatrics (2021) 94:SUPPL 1 (208-209). Date of Publication: 2021                                                                |
| Al Shammari 2023 | Niewłaściwa metodyka  | Dane demograficzne z rejestru, brak wyników dot. skuteczności leczenia. Celem badania było opisanie cech demograficznych oraz klinicznych chorych. | Al Shammari S., Yousif A., Al Senani A., i in., FIRST INTERIM ANALYSIS OF FGF23-RELATED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS AND OSTEOMALACIA REGISTRY IN THE GULF REGION: BASELINE CHARACTERISTICS FOR ADULT AND PEDIATRIC POPULATION. Aging Clinical and Experimental Research (2023) 35 Supplement 1 (S403). Date of Publication: 1 Jul 2023 |
| Alvarez 2020     | Niewłaściwa populacja | BUR stosowano w populacji pediatrycznej.                                                                                                           | Alvarez A.G., Litao M.K.S., Shah B. Longitudinal follow up of mother-daughter pair with X-linked hypophosphatemia: Benefits of burosumab versus conventional therapy. Hormone Research in Paediatrics (2020) 93:SUPPL 1 (36). Date of Publication: 1 Jul 2020                                                                       |
| Arcidiacono 2022 | Niewłaściwa metodyka  | List.                                                                                                                                              | Arcidiacono T., Foligno N., Vezzoli G., Efficacy of burosumab in healing a long-standing femoral fracture in an adult patient with X-linked hypophosphatemic rickets. Endocrine t. 77 nr 3 (2022)                                                                                                                                   |
|                  |                       |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Nazwa               | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                      | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Athonvarangkul 2021 | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Athonvarangkul D., Insogna K.L., New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess. Calcified Tissue International t. 108 nr 1 (2021)                                                                                                                                                                                                                      |
| Bacon 2018          | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Bacon S., Crowley R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. Therapeutic Advances in Chronic Disease t. 9 nr 1 (2018)                                                                                                                                                                                                                             |
| Balani 2019         | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Balani S., Perwad F. Fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis. Current Opinion in Nephrology and Hypertension t. 28 nr 5 (2019)                                                                                                                                                                                                                        |
| Balani 2020         | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Balani S., Perwad F. Burosumab in X-linked hypophosphatemia and perspective for chronic kidney disease. Current Opinion in Nephrology & Hypertension t. 29 nr 5 (2020)                                                                                                                                                                                              |
| Barros 2023         | Niewłaściwa populacja   | Rodzina z XLH, która ma duplikację eksonu 13-15, ale nie jest nosicielem wariantu 3'UTR, co stanowi dowód na to, że sama duplikacja jest wariantem patogennym, gdy te dwa warianty znajdują się w cis Chorzy rozpoczęli stosowanie BUR w wieku poniżej 18 r.ż. | Barros J.S., Cabral K., Sanchez S., Agrawal P., i in., X-Linked Hypophosphatemia in 4 generations due to an exon 13-15 duplication in PHEX, in the absence of the c.*231A>G variant. Hormone Research in Paediatrics (2023) 96 Supplement 3 (35-38). Date of Publication: 1 Aug 2023                                                                                |
| Berkenou 2022       | Niewłaściwa interwencja | W badaniu nie stosowano BUR.                                                                                                                                                                                                                                   | Berkenou J., Boros E., Amouroux C., i in., "Final heights in 398 patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) over the last decades in France, a surrogate marker of improved disease management. Study of a large cohort of XLH patients born between 1950 and 2006. Hormone Research in Paediatrics (2022) 95 Supplement 2 (28). Date of Publication: 1 Sep 2022 |
| Biasucci 2024       | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Biasucci G., Donini V., Cannalire G. Rickets Types and Treatment with Vitamin D and Analogues. Nutrients t. 16 nr 3 (2024)                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bosman 2014         | Niewłaściwa interwencja | W badaniu nie stosowano BUR u dorosłych.                                                                                                                                                                                                                       | Bosman A., Appelman-Dijkstra N.M., Boot A.M., i in., Disease Manifestations and Complications in Dutch X-Linked Hypophosphatemia Patients. Calcified Tissue International t. 114 nr 3 (2024)                                                                                                                                                                        |
| Bouzemane 2024      | Niewłaściwa metodyka    | Badanie retrospektywne. Terapię BUR stosowano jedynie u 2 chorych.                                                                                                                                                                                             | Bouzemane A., Vignot E., Derain Dubourg L., i in., Reassuring Data on the Cardiovascular Risk in Adults With X-linked Hypophosphatemia Receiving Conventional Therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism t. 109 nr 2 (2024)                                                                                                                        |
| Brak autora 2021    | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | New drug: Burosumab for X-linked hypophosphataemia. Australian Prescriber t. 45 nr 1 (2021)                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Nazwa        | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brandi 2020  | Niewłaściwa metodyka | Analiza w podgrupach do badania CL303. Dane przedstawiono dla 24 tyg. obserwacji. Do analizy włączano materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań eksperymentalnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście. | Brandi M.L., Wood S., Nixon M. Clinical responses in adult XLH patients not achieving consistent serum phosphate normalization: a subgroup analysis of a randomized, doubleblind, placebo-controlled, Phase 3 study (CL303 NCT02526160). "Journal of bone and mineral research. 2020 (35; 1): 285                      |
| Brandi 2020a | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do przedłużenia badania CL303. W abstrakcie przedstawiono wyniki łączne, bez podziału na grupy terapeutyczne, przy czym dla przedłużenia badania CL303 w analizie uwzględniane był wyniki wyłącznie dla grupy leczonej BUR przez cały okres badania (BUR -> BUR).                                  | Brandi M.L., Portale A.A., Carpenter T.O., i in., Long-term safety in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) treated with burosumab, a fully human monoclonal antibody against FGF23: Final results of a phase 3 trial. Osteoporosis International (2020) 31:SUPPL 1 (S462-S463). Date of Publication: 1 Dec 2020 |
| Brandi 2020b | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania CL303; brak wyników liczbowych, jedynie informacja o braku interakcji między podgrupami i ramieniem leczenia.                                                                                                                                                                           | Brandi M.L., Sun W., Williams A., i in., Efficacy of burosumab in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH): A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Journal of Bone and Mineral Research (2020) 35:SUPPL 1 (16). Date of Publication: 1 Nov 2020                     |
| Brandi 2022  | Niewłaściwa metodyka | Analiza <i>post-hoc</i> w podgrupach do badania CL303.                                                                                                                                                                                                                                                                    | Brandi M.L., Jan De Beur S., Briot K., i in., Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. Calcified Tissue International t. 111 nr 4 (2022)                                                      |
| Brandi 2022a | Niewłaściwa metodyka | Rejestr. Przedstawiono opis metodyki, brak wyników leczenia.                                                                                                                                                                                                                                                              | Brandi M.L., Ariceta G., Beck-Nielsen S.S., i in. Post-authorisation safety study of burosumab use in paediatric, adolescent and adult patients with X-linked hypophosphataemia: rationale and description Therapeutic Advances in Chronic Disease t. 13 (2022)                                                        |
| Brandi 2022b | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do rejestru XLH REGISTRY. Brak opublikowanych wyników leczenia, tylko dane demograficzne /charakterystyka chorych                                                                                                                                                                                  | Brandi M.L.; Liu J.; Williams A.; FIRST INTERIM ANALYSIS OF THE INTERNATIONAL X-LINKED HYPOPHOSPHATAEMIA (XLH) REGISTRY: ADULT POPULATION BASELINE CHARACTERISTICS, Aging Clinical and Experimental Research (2022) 34 Supplement 1 (S173)                                                                             |

| Nazwa          | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                    | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Briot 2022     | Niewłaściwa interwencja | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>XLH REGISTRY</i> . Brak wyodrębnionych danych dla chorych z terapią BUR. Tylko liczba wypełnionych w badaniu PRO.                                                                                      | Briot K., Joos-Vandewalle P., Lee C., Liu J. PCR110 International X-Linked Hypophosphataemia (XLH) Registry: Capturing Patient-Reported Outcome Data. Value in Health (2022) 25:12 Supplement (S411-S412). Date of Publication: 1 Dec 2022 ISPOR Europe 2022 Abstracts, Book Series Title                                                 |
| Briot 2022a    | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>XLH Registry</i> . Przedstawiono dane początkowe, brak wyników dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii.                                                                                              | Briot K.; Liu J.; Williams A.; Wood S., FIRST INTERIM ANALYSIS of the INTERNATIONAL X-LINKED HYPOPHOSPHATAEMIA (XLH) REGISTRY: ADULT POPULATION BASELINE CHARACTERISTICS, Annals of the Rheumatic Diseases (2022) 81 Supplement 1 (33).                                                                                                   |
| Bubbear 2020   | Niewłaściwa interwencja | Nie stosowano BUR u chorych.                                                                                                                                                                                                                 | Bubbear J., Rylands A.J., Williams A., i in., A qualitative thematic analysis of the burden of illness of x-linked hypophosphatemia across the life course. Journal of Bone and Mineral Research (2020) 35:SUPPL 1 (286). Date of Publication: 1 Nov 2020                                                                                 |
| Bubbear 2022   | Niewłaściwa metodyka    | Opis tego co zostanie zrobione w ramach sesji konferencyjnej.                                                                                                                                                                                | Bubbear J. Impact of FGF23 suppression on FGF23 mediated disorders in adults JBMR Plus (2022) 6 Supplement 2 (5). Date of Publication: 1 Oct 2022                                                                                                                                                                                         |
| CADTH 2020a    | Niewłaściwa metodyka    | Dokument dotyczy analizy ekonomicznej.                                                                                                                                                                                                       | Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Pharmacoeconomic 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]; 2020 Jul. CADTH Common Drug Reviews.                        |
| CADTH 2020b    | Niewłaściwa metodyka    | Rekomendacja CADTH.                                                                                                                                                                                                                          | Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Burosumab (Crysvita — Kyowa Kirin Limited): Indication: Treatment of X-linked hypophosphatemia [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 May. CADTH Common Drug Reviews. |
| Carpenter 2014 | Niewłaściwa metodyka    | Badanie 1 fazy. Publikacja do badania <i>KRN23-US-02</i> , w której okres obserwacji wyniósł 50 dni. Do analizy zostały włączone badania o dłuższym okresie obserwacji. Dawkę zgodną z ChPL (1 mg/kg mc sc) otrzymywało 3 chorych w badaniu. | Carpenter T.O., Imel E.A., Ruppe M.D., i in., Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. Journal of Clinical Investigation t. 124 nr 4 (2014)                                                                                                                                                        |
| Carpenter 2020 | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>XLH DMP</i> . W abstrakcie przedstawiono dane początkowe oraz 2 wyniki dotyczące                                                                                                                       | Carpenter T.; Ward L.; Lazaretti-Castro M.; i in, Introduction to a Multinational, Long-term, Prospective Outcomes Disease Monitoring Program (DMP) in Patients                                                                                                                                                                           |

| Nazwa                    | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                  | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                         | bezpieczeństwa tylko dla grupy stosującej BUR. Brak danych dla grupy kontrolnej obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D.                                                                                                                        | with X-linked Hypophosphatemia, Journal of Bone and Mineral Research (2020) 35:SUPPL 1 (303-304)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cassinelli 2020          | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>XLH DMP</i> . W abstrakcie przedstawiono dane początkowe oraz 2 wyniki dotyczące bezpieczeństwa tylko dla grupy stosującej BUR. Brak danych dla grupy kontrolnej obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. | Cassinelli H., Lazaretti-Castro M., Imel E., Introduction to a multinational, long-term, prospective outcomes disease monitoring program (DMP) in patients with x-linked hypophosphatemia (XLH), Hormone Research in Paediatrics (2020) 93:SUPPL 2 (17-18)                                                                                                                                            |
| Castellano-Martinez 2022 | Niewłaściwa metodyka    | Opis 2 przypadków chorych z XLH w wieku < 13 r.ż.                                                                                                                                                                                                          | Castellano-Martinez A., Acuña-soto S., Roldan-cano V., Rodriguez-Gonzalez M. Left Ventricular Hypertrophy in Patients with X-Linked Hypophosphataemia. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology t. 14 nr 3 (2022)                                                                                                                                                                      |
| Cau 2023                 | Niewłaściwa metodyka    | Opis 2 przypadków BUR stosowanego u dzieci.                                                                                                                                                                                                                | Cau A.C.A., Quispe F., Araya N., Sanchez V. Burosumab Therapy response in a family with X-Linked Hypophosphatemic Rickets. Hormone Research in Paediatrics (2023) 96 Supplement 4 (608). Date of Publication: 1 Sep 2023                                                                                                                                                                              |
| Chaturvedi 2024          | Niewłaściwa metodyka    | Opis przypadków, tylko 1 chora była osoba dorosłą.                                                                                                                                                                                                         | Chaturvedi D., Mehasi T.E., Benbrahim A., i in., Lessons learned from the real-world diagnosis and management of hereditary hypophosphatemic rickets. Bone Reports t. 21 (2024)                                                                                                                                                                                                                       |
| Chesher 2018             | Niewłaściwa interwencja | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych z XLH. W badaniu nie przedstawiono wyników leczenia BUR.                                                                                                                                                           | Chesher D., Oddy M., Darbar U., i in., Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations Journal of Inherited Metabolic Disease t. 41 nr 5 (2018)                                                                                                                                                                                                                |
| Collins 2018             | Niewłaściwa metodyka    | Komentarz.                                                                                                                                                                                                                                                 | Collins M. Burosumab: At Long Last, an Effective Treatment for FGF23-Associated Hypophosphatemia. Journal of Bone and Mineral Research t. 33 nr 8 (2018)                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dahir 2020               | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                 | Dahir K., Roberts M.S., Krolczyk S., Simmons J.H. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. Journal of the Endocrine Society t. 4 nr 12 (2020)                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dubayee 2022             | Niewłaściwa metodyka    | Dane początkowe do rejestru. Brak wyników skuteczności.                                                                                                                                                                                                    | Dubayee M., Ahmad N., Al Aidarous S., i in., Abstract #1321492: First Interim Analysis of Fibroblast Growth Factor 23-Related Hypophosphatemic Rickets and Osteomalacia Registry in the Gulf Region: Baseline Characteristics for Adult and Pediatric Population. Endocrine Practice (2022) 28:12 Supplement (S51-S52). Date of Publication: 1 Dec 2022 The AACE Cardiometabolic Conference Abstracts |

| Nazwa              | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | and the AACE Communities Middle East & North Africa (MENA) Conference Abstracts, Book Series Title                                                                                                                                                                                                         |
| Emma 2018          | Niewłaściwa metodyka       | Artykuł poglądowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Emma F., Haffner D. FGF23 blockade coming to clinical practice. Kidney International t. 94 nr 5 (2018)                                                                                                                                                                                                     |
| Evans 2022         | Niewłaściwa metodyka       | Analiza <i>post-hoc</i> do badań <i>CL303</i> i <i>BUR02</i> .                                                                                                                                                                                                                                       | Evans R., Williams A., Nixon M., Hawkins N. POSC132 A Mapping Exercise and Temporal Extrapolation of the WOMAC Index for Adults with X-Linked Hypophosphataemia (XLH) Treated with Burosumab. Value in Health t. 25 nr 1 (2022)                                                                            |
| Florenzano 2020    | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                                           | Florenzano P., Cipriani C., Roszko K.L., i in., Approach to patients with hypophosphataemia. The Lancet Diabetes & Endocrinology t. 8 nr 2 (2020)                                                                                                                                                          |
| Foligno 2021       | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do publikacji <i>Arcidiacono 2023</i> . Brak danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej (zgodnie z PICOS włączano abstrakty zawierające dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście). | Foligno N.E.; Arcidiacono T.; Bologna A.; Brioni E.; i in., Burosumab in X-linked hypophosphatemic rickets adult patients: An Italian center experience" "Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (213).                                                                                   |
| Foligno 2022       | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny do publikacji <i>Arcidiacono 2023</i> . Brak danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej (zgodnie z PICOS włączano abstrakty zawierające dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście). | Foligno N.E.; Arcidiacono T.; Bologna A.; i in., BUROSUMAB IN ADULT PATIENTS WITH X-LINKED HYPHOPHOSPHATEMIC RICKETS: AN ITALIAN EXPERIENCE, Nephrology Dialysis Transplantation (2022) 37:SUPPL 3 (i17).                                                                                                  |
| Fratzl-Zelman 2022 | Niewłaściwe punkty końcowe | W badaniu oceniano wskaźniki mineralizacji kości takie jak: Md.BV/TV, Md.BS/TV, Md.Tb.Th i Md.Tb.N oraz wielkość zmian okołoosteolitycznych z niedostateczną mineralizacją. Powyższe punkty końcowe nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy.                                         | Fratzl-Zelman N., Hartmann M.A., Gamsjaeger S., i in., Bone Matrix Mineralization and Response to Burosumab in Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia: Results From the Phase 3, Single-Arm International Trial. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 9, September 2022, pp 1665–1678 |

| Nazwa          | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Herve 2024     | Niewłaściwa metodyka    | Badanie retrospektywne którego celem była ocena dentystyczna chorych. Chorzy w badaniu mogli być włączeni jednocześnie do kilku grup (większość dorosłych obserwowanych miała następujące po sobie okresy z leczeniem i bez leczenia, kilku z nich miało ponad 6-miesięczną obserwację stomatologiczną w ramach różnych metod leczenia (bez leczenia, terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D oraz burosumab) i zostali włączeni do kilku grup jednocześnie w celu przeprowadzenia niesparowanej analizy). | Hervé A., Gadion M., Herrou J., i in. Improved Oral Health in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Treated With Burosumab, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” (2024)                                                                                                                                                       |
| Imel 2015      | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja do badań <i>KRN23-INT-001</i> i <i>KRN23-INT-002</i> dot. eskalacji dawki, stanowiące badanie nierandomizowane, otwarte. Do analizy nie włączano nierandomizowanych badań dot. eskalacji dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Imel E.A., Zhang X., Ruppe M.D., i in., Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jul;100(7):2565-73                                                                                                                                     |
| Imel 2019      | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Imel E.A., White K.E. Pharmacological management of X-linked hypophosphataemia. British Journal of Clinical Pharmacology t. 85 nr 6 (2019)                                                                                                                                                                                                   |
| Imel 2019a     | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Imel E.A., Biggin A., Schindeler A., Munns C.F. FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments. JBMR Plus t. 3 nr 8 (2019)                                                                                                                                                                                                                 |
| Javaid 2020    | Niewłaściwa interwencja | W abstrakcie nie przedstawiono wyników skuteczności/ bezpieczeństwa dla chorych stosujących BUR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Javaid K., Ward L., Pinedo-Villanueva R., i in., Premature manifestation and accumulation of musculoskeletal-related diseases in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH): An analysis of baseline medical history clinical trial data. Journal of Bone and Mineral Research (2020) 35:SUPPL 1 (289-290). Date of Publication: 1 Nov 2020 |
| Jurca 2022     | Niewłaściwa metodyka    | Opis 2 przypadków chorych pediatrycznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Jurca C.M., Iuhás O., Kozma K., i in., Effects of Burosumab Treatment on Two Siblings with X-Linked Hypophosphatemia. Case Report and Literature Review. Genes t. 13 nr 8 (2022)                                                                                                                                                             |
| Kamenický 2020 | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do przedłużenia badania <i>CL303</i> . W abstrakcie przedstawiono wyniki łączne, bez podziału                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kamenický P., Portale A.A., Carpenter T., i in., Long-term safety in adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) treated with Burosumab, a fully human                                                                                                                                                                                       |

| Nazwa            | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                      | na grupy terapeutyczne, przy czym dla przedłużenia badania <i>CL303</i> w analizie uwzględniane wyniki wyłącznie dla grupy leczonej BUR przez cały okres badania (BUR -> BUR).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | monoclonal antibody against FGF23: Final results of a phase 3 trial. Bone Reports (2020) 13 Supplement Article Number: 100654. Date of Publication: 1 Oct 2020                                                                                                                                                                      |
| Kamenicky 2022   | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny w którym przedstawiono dane do badania <i>CL303</i> (do 96 tyg.) oraz badania <i>BUR02</i> (do 48 tyg.). Zgodnie z PICOS do analizy włączano materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań eksperymentalnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście. Dane dla okresów obserwacji wskazanych w abstrakcie konferencyjnym analizowano na podstawie publikacji pełno tekstowych. | Kamenický P., Briot K., Brandi M.L., i in., Maintenance of effect of burosumab treatment and the impact of treatment interruption across a 96-week phase 3 study and 48 weeks of a phase 3b study in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH). Osteoporosis International (2022) 32:SUPPL 1 (S44-S45). Date of Publication: 2022 |
| Kaplon 2019      | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kaplon H., Reichert J.M. Antibodies to watch in 2019. mAbs t. 11 nr 2 (2019)                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Keen 2020        | Niewłaściwa metodyka | Analiza <i>post-hoc</i> w podgrupach do badania <i>CL303</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Keen R., Insogna K., Sun W., i in., Efficacy of burosumab in older adults with X-linked hypophosphatemia (XLH): A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase 3 study. Journal of Bone and Mineral Research (2020) 35:SUPPL 1 (281). Date of Publication: 1 Nov 2020                                  |
| Keen 2021        | Niewłaściwa metodyka | Oszacowanie danych epidemiologicznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Keen R., Bubbear J., Clunie G., i in., Estimated prevalence of adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) in England based on burosumab early access experience from five sites. JBMR Plus (2021) 5 Supplement 5 (50-51). Date of Publication: 1 Oct 2021                                                                          |
| Kinoshita 2018   | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kinoshita Y., Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. Endocrine Reviews t. 39 nr 3 (2018)                                                                                                                                                                    |
| Kritmetapak 2023 | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kritmetapak K., Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. Endocrine Practice t. 29 nr 1 (2023)                                                                                                                                                                                                                        |

| Nazwa                  | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                 | Referencja                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kubota 2023            | Niewłaściwa populacja | Niewłaściwa populacja. W badaniu uczestniczyli chorzy z Azji (Japonia, Korea Południowa). | Kubota T., Namba N., Tanaka H., i in., Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. <i>Advances in Therapy</i> t. 40 nr 4 (2023)                            |
| Lafage 2022            | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd niesystematyczny.                                                                | Lafage-Proust M.-H. What are the benefits of the anti-FGF23 antibody burosumab on the manifestations of X-linked hypophosphatemia in adults in comparison with conventional therapy? A review. <i>Therapeutic Advances in Rare Disease</i> t. 3 (2022) |
| Lambert 2019           | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd niesystematyczny.                                                                | Lambert A.-S., Zhukouskaya V., Rothenbuhler A., Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. <i>Joint Bone Spine</i> t. 86 nr 6 (2019)                                                                                   |
| Lee 2021               | Niewłaściwa metodyka  | Opis przypadku.                                                                           | Lee J., Hong N., Rhee Y. Correct diagnosis of X-linked hypophosphatemia after 46 years of misdiagnosis: seeing the unseen. <i>Polish Archives of Internal Medicine</i> (2021) 131 Supplement 1 (9-10). Date of Publication: 2021                       |
| Linglart 2022          | Niewłaściwa metodyka  | Artykuł poglądowy.                                                                        | Linglart A. Therapeutic approaches of XLH throughout the life course. <i>Osteoporosis International</i> (2022) 32:SUPPL 1 (S64-S65). Date of Publication: 2022                                                                                         |
| López 2021             | Niewłaściwa metodyka  | Opis przypadku.                                                                           | López-Romero L.C., Broseta J.J., Guillén Olmos E., i in., X-linked hypophosphatemic rickets: Diagnosis in adult and paucisymptomatic form. <i>Reumatología Clínica</i> t. 17 nr 2 (2021)                                                               |
| Lyseng-Williamson 2018 | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd niesystematyczny.                                                                | Lyseng-Williamson K.A. Correction to: Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. <i>Drugs &amp; Therapy Perspectives</i> t. 34 nr 12 (2018)                                                                              |
| Manas 2022             | Niewłaściwa populacja | Ocena BUR w ADHR lub ARHR.                                                                | Manas F.N.U. Mols-Kowalczewski B. Hereditary Hypophosphatemic Rickets: Management in Adults. <i>Journal of the Endocrine Society</i> (2022) 6 Supplement 1 (A222). Date of Publication: 1 Nov 2022                                                     |
| Marcellino 2023        | Niewłaściwa metodyka  | Opis przypadku.                                                                           | Marcellino A., Bloise S., Pirone C., i in., Efficacy of Burosumab Every 2 Weeks in an Adult with X-Linked Hypophosphatemia: Should We Learn from Children? <i>Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy</i> t. 42 nr 3 (2023)         |
| Marcucci 2022          | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd niesystematyczny.                                                                | Marcucci G., Cianferotti L., Masi L., i in., Burosumab treatment in adult patients affected by severe X-linked hypophosphatemic rickets. <i>Osteoporosis International</i> (2022) 32:SUPPL 1 (S385-S386). Date of Publication: 2022                    |

| Nazwa         | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                      | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Martínez 2024 | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Martínez-Heredia L., Canelo-Moreno J.M., García-Fontana B., Muñoz-Torres M. Non-Classical Effects of FGF23: Molecular and Clinical Features. International Journal of Molecular Sciences t. 25 nr 9 (2024)                                                                                                                   |
| Méaux 2022    | Niewłaściwa interwencja    | Chorzy nie stosowali terapii BUR.                                                                                                                                                                                                                              | Méaux M.-N., Alioli C., Linglart A., i in., X-Linked Hypophosphatemia, Not Only a Skeletal Disease But Also a Chronic Inflammatory State. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism t. 107 nr 12 (2022)                                                                                                             |
| Medina 2023   | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny dotyczący opisu diagnostyki i metod leczenia.                                                                                                                                                                                           | Medina A. X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH): DIAGNOSIS AND TREATMENT IN ADULTS. Aging Clinical and Experimental Research PUBLICATION YEAR 2023                                                                                                                                                                                 |
| Mehta 2024    | Niewłaściwa metodyka       | Modelowanie.                                                                                                                                                                                                                                                   | Mehta K., Gosselin N.H., Insogna K., i in., Item Response Theory Quantifies the Relationship Between Improvements in Serum Phosphate and Patient-Reported Outcomes in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Clinical Pharmacology & Therapeutics (2024)                                                                      |
| Murari 2020   | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny. Łączna analiza do 2 badań.                                                                                                                                                                                                             | Murari K., Insogna K.L. Burosumab Improves Bone Density in Patients with X-Linked Hypophosphatemia. Journal of the Endocrine Society (2020) 4 Supplement 1 (A744-A745). Date of Publication: 1 Apr 2020                                                                                                                      |
| Nixon 2020    | Niewłaściwe punkty końcowe | Walidacja skali BFI.                                                                                                                                                                                                                                           | Nixon A., Williams A., Theodore-Oklota C. "PRO80 PSYCHOMETRIC VALIDATION OF THE BRIEF FATIGUE INVENTORY (BFI) IN ADULT X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH). Value in Health (2020) 23 Supplement 1 (S343). Date of Publication: 1 May 2020                                                                                       |
| Park 2024     | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                     | Park E., Kang H.G. X-linked hypophosphatemic rickets: from diagnosis to management Clinical and Experimental Pediatrics t. 67 nr 1 (2024)                                                                                                                                                                                    |
| Perwad 2019   | Niewłaściwa metodyka       | Artykuł poglądowy.                                                                                                                                                                                                                                             | Perwad F., Portale A.A. Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia and Therapeutic Implications for CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology t. 14 nr 7 (2019)                                                                                                                                       |
| Perwad 2020   | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt konferencyjny w którym przedstawiono dane do badania CL303 (do 96 tyg.). Zgodnie z PICOS do analizy włączano materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań | Perwad F., Portale A.A., Carpenter T.O., i in., Long-Term Safety in Adults with X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Treated with Burosumab, a Fully Human Monoclonal Antibody Against FGF23: Final Results of a Phase 3 Trial. Journal of the Endocrine Society (2020) 4 Supplement 1 (A74-A75). Date of Publication: 1 Apr 2020 |

| Nazwa         | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                      | eksperymentalnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście. Dane dla okresów obserwacji wskazanych w abstrakcie konferencyjnym analizowano na podstawie publikacji pełno tekstowych. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Perwad 2020a  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny Analiza danych z 2 badań.                                                                                                                                                    | Perwad F., Chen A., Zhang L., i in., Nephrocalcinosis at baseline did not increase the risk of nephrocalcinosis progression after long-term burosumab treatment in adults and children with x-linked hypophosphatemia (XLH). Journal of the American Society of Nephrology (2020) 31 (174). Date of Publication: 2020 |
| Piketty 2020  | Niewłaściwa metodyka | List.                                                                                                                                                                                               | Piketty M.-L., Brabant S., Souberbielle J.-C., i in., FGF23 measurement in burosumab-treated patients: an emerging treatment may induce a new analytical interference. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) t. 58 nr 11 (2020)                                                                           |
| Polonsky 2023 | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny Nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa po zastosowaniu BUR.                                                                                                 | Polonsky A.C., Habib M.C. XLH, WHEN CHILDREN GROW UP. Aging Clinical and Experimental Research (2023) 35 Supplement 1 (S436-S437)                                                                                                                                                                                     |
| Portale 2024  | Niewłaściwa metodyka | Łączna analiza danych z kilku badań klinicznych.                                                                                                                                                    | Portale A.A., Ward L., Dahir K., i in., Nephrocalcinosis and kidney function in children and adults with X-linked hypophosphatemia: baseline results from a large longitudinal study. Journal of Bone and Mineral Research t. 39 nr 10 (2024)                                                                         |
| Raimann 2019  | Niewłaściwa metodyka | Publikacja po niemiecku.                                                                                                                                                                            | Raimann A. Burosumab: New horizons in the treatment of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). Osteologie (2019) 28:1 (34-36). Date of Publication: 2019                                                                                                                                                             |
| Rotondi 2023  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do badania w którym uczestniczyło jedynie 5 chorych z XLH (zgodnie z PICOS włączano do analizy badania, w których udział brało > 5 chorych z populacji docelowej)            | Rotondi S.; Tartaglione L.; Perrotta A.; THERAPY WITH BUROSUMAB IN ADULT PATIENTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA: A YEAR OF FOLLOW-UP" "Nephrology Dialysis Transplantation (2023) 38 Supplement 1 (i222-i223).                                                                                                       |
| Ruppe 2016    | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania KRN23-INT-001 dot. eskalacji dawki, stanowiące badanie nierandomizowane, otwarte. Do analizy nie włączano nierandomizowanych badań dot. eskalacji dawki.                      | Ruppe M.D., Zhang X., Imel E.A., i in., Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X-linked hypophosphatemia. Bone Reports t. 5 (2016)                                                                                                                      |

| Nazwa           | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                          | Referencja                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sabir 2019      | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                         | Sabir A.H., Cole T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases t. 14 nr 1 (2019)                                                                                                 |
| Saraff 2020     | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                         | Saraff V., Nadar R., Högl W. New Developments in the Treatment of X-Linked Hypophosphataemia: Implications for Clinical Management. Pediatric Drugs t. 22 nr 2 (2020)                                                                     |
| Schindeler 2020 | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                         | Schindeler A., Biggin A., Munns C.F., Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children. Frontiers in Endocrinology t. 11 (2020)                    |
| Seefried 2023   | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                         | Seefried L., Duplan M.B., Briot K., i in., Anticipated effects of burosumab treatment on long-term clinical sequelae in XLH: expert perspectives. Frontiers in Endocrinology (2023) 14 Article Number: 1211426. Date of Publication: 2023 |
| Senoo 2024      | Niewłaściwa metodyka    | Opis 2 przypadków dzieci.                                                                                          | Senoo S., Fujimoto M., Yamaguchi Y., i in., Switching to burosumab from conventional therapy in siblings with relatively well-controlled X-linked hypophosphatemia. Clinical Pediatric Endocrinology t. 33 nr 1 (2024)                    |
| Simpson 2021    | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do przeglądu niesystematycznego.                                                            | Simpson C.A., Santoro A.M., Carpenter T.O., Insogna K.L. Serum Levels of Lipocalin Are Lower in Adolescents With X-Linked Hypophosphatemia. Journal of the Endocrine Society (2021) 5 Supplement 1 (A27). Date of Publication: 1 Apr 2021 |
| Simpson 2023    | Niewłaściwa metodyka    | Analiza mająca na celu ocenę wskaźników nadwagi u chorych z XLH i grupy kontrolnej. Brak wyników skuteczności BUR. | Simpson C.A., Santoro A.M., Carpenter T.O., i in., Circulating Levels of Leptin and Lipocalin-2 in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. Journal of the Endocrine Society t. 7 nr 11 (2023)                                            |
| Skrinar 2019    | Niewłaściwa interwencja | Badanie ankietowe, u żadnego chorego nie stosowano BUR w chwili ankiety.                                           | Skrinar A., Dvorak-Ewell M., Evins A., i in., The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. Journal of the Endocrine Society t. 3 nr 7 (2019)                                                |
| Smith 2020      | Niewłaściwa interwencja | Nie stosowano BUR w badaniu.                                                                                       | Smith P.S., Gottesman G.S., Zhang F., i in., X-Linked Hypophosphatemia: Uniquely Mild Disease Associated With PHEX 3'-UTR Mutation c.*231A>G (A Retrospective Case-Control Study). Journal of Bone and Mineral Research t. 35 nr 5 (2020) |
| Takashi 2021    | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                         | Takashi Y., Kawanami D., Fukumoto S. FGF23 and Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. Current Osteoporosis Reports t. 19 nr 6 (2021)                                                                                                      |

| Nazwa          | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                 | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Takashi 2024   | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                | Takashi Y., Kawanami D., Fukumoto S. Recent advances in fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemic disorders. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity (2024)                                                                                                                              |
| Vincze 2021    | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                | Vincze J., Skinner B.W., Tucker K.A., i in., The Metabolic Bone Disease X-linked Hypophosphatemia: Case Presentation, Pathophysiology and Pharmacology. Life t. 11 nr 6 (2021)                                                                                                                                   |
| Weber 2019     | Niewłaściwa metodyka    | Przegląd niesystematyczny.                                                                                                                                                                                                                                                | Weber T.J., Quarles L.D. Molecular Control of Phosphorus Homeostasis and Precision Treatment of Hypophosphatemic Disorders. Current Molecular Biology Reports t. 5 nr 2 (2019)                                                                                                                                   |
| Weber 2022     | Niewłaściwa metodyka    | Przedłużenie badań <i>KRN23-INT-001</i> , <i>KRN23-INT-002</i> dot. eskalacji dawki, stanowiące badanie nierandomizowane, otwarte. W badaniu średnia dawka na początku badania wynosiła 0,7 mg/kg. Do analizy nie włączano nierandomizowanych badań dot. eskalacji dawki. | Weber T.J., Imel E.A., Carpenter T.O., i in., Long-term Burosumab Administration Is Safe and Effective in Adults With X-linked Hypophosphatemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism t. 108 nr 1 (2022)                                                                                           |
| Yanes 2022     | Niewłaściwa interwencja | W badaniu nie stosowano BUR.                                                                                                                                                                                                                                              | Yanes M.I.L., Diaz-Curiel M., Peris P., i in., Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain. Orphanet Journal of Rare Diseases t. 17 nr 1 (2022)                                                                                                                                         |
| Yang 2023      | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>XLH DMP</i> . Dane do <i>XLH DMP</i> po 1. roku. Dane przedstawiono w abstrakcie tylko w podziale na 3 kohorty (inny sposób prezentacji niż na posterze od Wnioskodawcy).                                                           | Yang E.; Chen Z.; Hetzer J.; i In., PCR31 Assessment of Pain, Stiffness, and Physical Functioning Pre and During Burosumab Among Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a Multinational, Long-Term, Prospective Outcomes Disease Monitoring Program, Value in Health (2023) 26:6 Supplement (S317). |
| Yoon 2023      | Niewłaściwa metodyka    | Opis przypadku chorego z XLH, u którego podczas terapii BUR wystąpiły nawracające zakażenia tkanek miękkich.                                                                                                                                                              | Yoon S.H., Passarella P. Recurrent Soft Tissue Infections Associated With Burosumab Therapy in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. JCEM Case Reports t. 1 nr 6 (2023)                                                                                                                                             |
| Zillikens 2022 | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny do rejestru <i>XLH DMP</i> . Przedstawiono tylko dane początkowe. Brak wyników.                                                                                                                                                                    | Zillikens C.; Liu J.; Williams A.; First Interim Analysis of the International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: Adult Population Baseline Characteristics, Bone Reports (2022) 16 Supplement                                                                                                            |

## 23.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

| Odwołanie                    | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alomari 2011                 | Alomari M., Amer A., Keewan E., Khabour O.F. Blood Pressure and Circulatory Relationships with Physical Activity Level in Young Normotensive Individuals: IPAQ Validity and Reliability Considerations. Clinical and Experimental Hypertension, Early Online: 1–9, (2011)                                                                                                                                                |
| Analiza problemu decyzyjnego | Analiza problemu decyzyjnego, Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dorosłych – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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                                                                                                                                            |
| Che 2016                     | Che H., Roux Ch., Etcheto A., Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms, European Journal of Endocrinology (2016) 174, 325–333                                                                                                                                                                                                                                             |
| Cook 1997                    | Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CTCAE 2017                   | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| EMA 2020a                    | European Medicines Agency, Assessment report, Crysvita®, EMA/423776/2020, 2020, 1-151                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                         |
| Higgins 2024                 | Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024 (data dostępu: 12.05.2025 r.)                                                                                                                                                                                              |
| IHE 2016                     | Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. <a href="http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about">http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about</a> (data dostępu: 8.11.2024 r.)                                                                                                          |
| Jadad 1996                   | Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Kear 2017                    | Kear B.M., Guck T.P., McGaha A.L. Timed Up and Go (TUG) Test: Normative Reference Values for Ages 20 to 59 Years and Relationships With Physical and Mental Health Risk Factors. Journal of Primary Care & Community Health 2017, Vol. 8(1) 9–13                                                                                                                                                                         |
| Lim 2021                     | Lim R, Shailam R, Hulett R i in., Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH). Bone. 2021 Jul;148:115964                                                                                                                                                                                                          |
| MITO MED 2024                | Portal Medycyny Mitochondrialnej. Podstawowe badania mitochondrialne. Od czego zacząć diagnostykę? – Poznaj istotne parametry mitochondrialne. Badanie ATP, Pirogronian badania mitochondrialne krwi Mito-Med (data dostępu: 27.11.2024 r.)                                                                                                                                                                              |
| Moher 2009                   | Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 22.11.2024 r.) |
| Obwieszczenie MZ             | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.                                                                                                                                                                                                                     |

| Odwołanie                                    | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PRISMA                                       | PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, <a href="http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram">http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram</a> , (data dostępu: 27.11.2024 r.)                                                                                                                                                                                     |
| Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Sears 2023                                   | Sears B. Timed Up and Go (TUG) Test: An Overview 2023 <a href="https://www.verywellhealth.com/the-timed-up-and-go-test-2696072#:~:text=The%20Timed%20Up%20and%20Go%20test%2C%20also%20known,feet%2C%20turn%2C%20walk%20back%2C%20and%20sit%20down%20again">https://www.verywellhealth.com/the-timed-up-and-go-test-2696072#:~:text=The%20Timed%20Up%20and%20Go%20test%2C%20also%20known,feet%2C%20turn%2C%20walk%20back%2C%20and%20sit%20down%20again</a> (data dostępu: 27.11.2024 r.)            |
| Shea 2017                                    | Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| SMC 2023                                     | SMC, Burosumab 10mg, 20mg and 30mg solution for injection (Crysvita®), styczeń 2023, 1-16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tsekoura 2020                                | Tseokura M., Ansastasopoulos K., Kastinis A., Dimitriadis Z. What is most appropriate number of repetitions of the sitto-stand test in older adults: a reliability stud. JFSS 2020; Vol. 5, No. 4 (109-113)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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, z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Western 2022                                 | Western M.J., Malkowski O.S. Associations of the Short Physical Performance Battery (SPPB) with Adverse Health Outcomes in Older Adults: A 14-Year Follow-Up from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 16319                                                                                                                                                                                                                             |
| WHO 2019                                     | World Health Organization, WHO Anthro Survey Analyser, Quick guide, Latest update: 18/07/2019, <a href="https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/child-growth-standards/software/anthro-survey-analyser-quickguide.pdf">https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/child-growth-standards/software/anthro-survey-analyser-quickguide.pdf</a> (data dostępu: 25.11.2024 r.)                                                                                       |
| Wytyczne AOTMiT                              | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |