



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 07.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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






Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny.....	13
3.1. Populacja docelowa.....	13
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	13
3.3. Etiologia i patogenezą	14
3.4. Rozpoznawanie	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	28
3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	31
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	31
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna.....	39
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	40
4. Interwencja – burosumab.....	43
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania burosumabu	47

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	47
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji	47
5. Komparatory	56
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	56
5.2. Terapia konwencjonalna	57
5.2.1. Mechanizm działania.....	59
5.2.2. Profil bezpieczeństwa	60
5.2.3. Monitorowanie	60
6. Efekty zdrowotne	62
7. Rodzaj i jakość dowodów	67
7.1. Kierunki analiz – PICOS	68
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	71
	
	
	
	
	
9. Spis tabel	96
10. Spis rysunków.....	97
11. Bibliografia.....	98

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1,25(OH) ₂ D	ang. <i>1,25-hydroxyvitamin D</i> – 1,25 hydroksywitamina D; kalcytriol
25(OH)D	ang. <i>25-hydroxyvitamin D</i> – 25 hydroksywitamina D; kalcyfediol
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
AAP	ang. <i>American Academy of Pediatrics</i> - Amerykańska Akademia Pediatrii
AB	ang. <i>Actual Benefit</i> – rzeczywista korzyść
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> - fosfataza alkaliczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASARM	ang. <i>rich motif peptide acidic, serine- and aspartic acid</i> – kwaśny motyw bogaty w reszty seryny i asparagianu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	ang. <i>adenosine-5-triphosphoric acid</i> - adenozy-5'-trifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BAP	ang. <i>bone alkaline phosphatase</i> – kostna fosfataza alkaliczna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BPABG	ang. <i>British Paediatric and Adolescent Bone Group</i> – Brytyjska Grupa ds. Kości u Dzieci i Młodzieży
BUR	burosumab
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAV	ang. <i>clinical added value</i> - kliniczna wartość dodana
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> – Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. leków
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT _x	ang. <i>collagen type I crosslinked C-telopeptide</i> - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FGF23	ang. <i>fibroblast growth factor 23</i> – czynnik wzrostu fibroblastów-23
FGFR2	ang. <i>Fibroblast growth factor receptor 2</i> - receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2
FGFR3	ang. <i>Fibroblast growth factor receptor 3</i> - receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3
FPS-R	ang. <i>Faces Pain Scale-Revised</i> – skala bólu czytana na podstawie twarzy
G-BA	niem. <i>Gemeinsamen Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - współczynnik filtracji kłębuszkowej
godz.	godzina
GTP	ang. <i>guanosine-5'-triphosphate</i> - guanozy-5'-trifosforan
GVD	ang. <i>Global Value Dossier</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HH	ang. <i>Hereditary hypophosphataemia</i> – dziedziczna hipofosfatemia
HSE	ang. <i>Health Service Executive</i> – system ochrony zdrowia w Irlandii
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAB	ang. <i>Improvement in Actual Benefit</i> – poprawa rzeczywistej korzyści
ICD	ang. <i>intercondylar</i> – między kłykcami przyśrodkowymi kolan
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICER	ang. <i>Incremental cost effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IgG1	immunoglobuliny G1
IMD	ang. <i>intermalleolar</i> – odległość między kostkami przyśrodkowymi kończyn dolnych
IOM US	ang. <i>Institute of Medicine, United States</i> – Instytut medycyny w Stanach Zjednoczonych
m.in.	między innymi
mc.	masa ciała
mg	miligramy
mies.	miesiąc
ml	mililitry
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Krajowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	nanogramy
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
odstęp QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
P1NP	ang. <i>procollagen I aminoterminal propetide</i> - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PHEX	ang. <i>phosphate regulating gene with homology to neutral endopeptidases on the X chromosome</i> – gen regulujący fosforany z homologami do endopeptydaz na chromosomie X
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PO ₄ ³⁻	ang. <i>tetroxide phosphate(3-)</i> - tetraoksydofosforany(3-)
PROMIS	ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> – system informacji o wynikach zgłaszanych przez pacjentów
PTH	parathormon
r.ż.	rok życia

Skrót	Rozwinięcie
RACGP	ang. The Royal Australian College of General Practitioners – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> – randomizowane kontrolowane badania kliniczne
RGI-C	ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i> - radiograficzna skala globalnego wrażenia zmiany
rhGH	ang. <i>recombinant human growth hormone</i> - rekombinowany ludzki hormon wzrostu
RSA	ang. <i>risk sharing arrangement</i> – porozumienie dotyczące podziału ryzyka
RSS	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – wskaźnik nasilenia krzywicy
RTG	badanie rentgenowskie
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
tj.	to jest
TK	tomografia komputerowa
TmP/GFR	ang. <i>tubular maximum for phosphate reabsorption per glomerular filtration rate</i> – maksimum kanalikowe dla reabsorpcji fosforanów na szybkość filtracji kłębuszkowej
TnAP	ang. <i>tissue-nonspecific alkaline phosphatase</i> - tkankowa niespecyficzna fosfataza alkaliczna
USA	ang. <i>United States of America</i> – Stany Zjednoczone
USG	ang. <i>ultrasonography</i> - ultrasonografia
wg	według
XLH	ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i>, XLH) – dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.</p> <p>Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym <i>Programie Lekowym</i>.</p> <p>XLH jest chorobą trwającą całe życie, przewlekłą i postępującą. W dzieciństwie choroba charakteryzuje się głównie krzywicą i deformacjami kończyn dolnych. Wiąże się z bólem, zaburzeniami ruchu i sprawności fizycznej, a także zaburzeniami ogólnego samopoczucia i dobrostanu społecznego. W wieku dorosłym następuje dalszy postęp choroby prowadzący do przedwczesnego starzenia się i pogorszenia stanu układu mięśniowo-szkieletowego. U ponad 90% dorosłych występuje sztywność stawów lub ograniczony zakres ruchu. Ograniczenia fizyczne i ból związany z XLH mogą mieć wpływ na zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności i ograniczać ich życie towarzyskie/ rodzinne.</p>
INTERWENCJA	<p>Burosumab</p> <p><u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.</p> <p>Produkt leczniczy Crysvita® został zarejestrowany we wszystkich krajach Unii Europejskiej w 2018 roku. Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23 burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D w surowicy.</p> <p>Należy podkreślić, że produkt leczniczy Crysvita® otrzymał status leku sierocego, a więc przeznaczonego do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia zagrażającego życiu lub przewlekłego i poważnie wyniszczającego stanu dotykającego nie więcej niż 10 000 populacji Unii Europejskiej.</p>
KOMPARATOR	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną opcją leczenia dzieci z XLH obok burosumabu jest leczenie konwencjonalne, które składa się z terapii skojarzonej doustnym fosforem z aktywną witaminą D.</p> <p>Komparatorem dla burosumabu jest więc:</p> <p>terapia konwencjonalna: fosfor + aktywna witamina D (kalcytriol lub alfakalcydol).¹</p>

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

Obecnie podstawowym sposobem leczenia XLH jest stosowanie terapii konwencjonalnej. Zaleca się, aby dzieci z XLH otrzymywały codziennie doustny fosforan w celu zrekompensowania utraty fosforanów w nerkach, natomiast w związku z szybkim wchłanianiem doustnego fosforanu w jelicie cienkim, należy go podawać kilka razy dziennie. Fosforan podawany doustnie jest na ogół źle tolerowany, powodując objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności i bóle brzucha. Zgodnie z zaleceniami, w celu przeciwdziałania niedoborowi witaminy D i zapobieganiu wtórnej nadczynności przytarczyc zaleca się jednocześnie przyjmowanie alfakalcydolu lub kalcytriolu. Należy jednak zauważyć, iż celem konwencjonalnej terapii nie jest trwała normalizacja poziomu fosforanów. Aby osiągnąć trwałą normalizację fosforanów chorym należałoby podawać duże dawki leku, które mogłyby prowadzić do nadmiernego leczenia, czyli sytuacji w której ryzyko wynikające ze stosowania interwencji mogłoby przewyższać jej korzyść. Również skuteczność terapii konwencjonalnej w zakresie zmniejszenia fosfatazy alkalicznej jest kwestią indywidualną, ponieważ u części chorych osiągnięta jest poprawa deformacji nóg i wzrostu, ale u części pojawiają się deformacje szkieletu, niski wzrost i konieczność przeprowadzania operacji korekcyjnych z powodu nieprawidłowości szkieletowych oraz wielu zabiegów stomatologicznych.

Co więcej, podczas leczenia fosforanami, konieczne jest częste monitorowanie chorego. Biorąc pod uwagę, że terapia konwencjonalna nie ma wpływu na patofizjologię choroby oraz ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, leczenie XLH jest znacznie ograniczone – korzyści kliniczne wynikające ze standardowego leczenia w dzieciństwie są nieoptymalne, a przy niekontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby postępują w dłuższej perspektywie. W przebiegu choroby dochodzi do rozwinięcia szeregu powikłań, a chorzy mają znacznie obniżoną jakość życia i większość z nich codziennie doświadcza bólu.

Należy podkreślić, że burosumab prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów. **Oznacza to, że dzięki unikalnemu mechanizmowi działania leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy.** Lek podawany jest w formie zastrzyków dwa razy w miesiącu. Wyklucza to konieczność podawania mieszanki fosforanowej i witaminy D, co istotnie obciąża nerki, a zatem eliminuje ryzyko niewydolności nerek. Terapia produktem leczniczym Crysvita® odznacza się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością, tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.

Punkty końcowe analizowane w rozpatrywanym wskazaniu:

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

METODYKA

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Crysvita® (burosumab) stosowanego w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Crysvita[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych [ChPL Crysvita[®]].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Crysvita[®] stosowanego w leczeniu XLH u dzieci z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych. Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w proponowanym programie lekowym.

Wnioskowane wskazanie jest zatem zawężone względem zapisów ChPLCrysvita[®].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Fosfor odgrywa istotną rolę w kluczowych procesach biologicznych w organizmie człowieka, będąc niezbędnym dla zdrowego rozwoju kości, mięśni i zębów. Zapotrzebowanie na fosforany w surowicy zmienia się wraz z wiekiem i uzależnione jest przede wszystkim od stężenia czynnika wzrostu fibroblastów-23 (FGF23). W hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) inaktywujące mutacje w genie PHEX prowadzą do podwyższonego poziomu FGF23, co powoduje deficyt poziomu fosforanów w surowicy związany z ich zwiększonym wydalaniem wraz z moczem i ze zmniejszoną absorpcją jelitową [GVD 2021]. Reasumując, XLH jest chorobą, w której w wyniku mutacji PHEX dochodzi do nadmiernego wydzielania FGF23, co skutkuje hipofosfatemią.

Orphanet uznało XLH jako chorobę rzadką (ORPHA: 89936). Orphanet wykorzystuje europejską definicję choroby rzadkiej, ustanowioną przez Unię Europejską w Rozporządzeniu w sprawie Sierocych Produktów Leczniczych (1999), według której choroba rzadka dotyka nie więcej niż 1 osobę na 2000 w populacji europejskiej [Orpha].

Należy zauważyć, że XLH nie posiada konkretnego kodu Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10. XLH można sklasyfikować do jednej z chorób w grupie ICD-10: E83.3 "Zaburzenia przemian fosforu" z następującymi podkategoriami:

- E83.30 Zaburzenia przemian fosforu, nieokreślone;
- E83.31 Hipofosfatemia rodzinna / Dziedziczna krzywica hipofosforanowa obejmująca XLH;
- E83.32 Dziedziczna krzywica zależna od witaminy D (typ 1) (typ 2);
- E83.39 Inne zaburzenia przemian fosforu [GVD 2021].

3.3. Etiologia i patogeneza

3.3.1. Rola fosforanów w organizmie człowieka

Fosfor (w postaci fosforanu nieorganicznego) jest niezbędnym dla wielu kluczowych procesów biologicznych, a także jest głównym składnikiem błon komórkowych i kości [Hernando 2018]. Fosfor w przyrodzie występuje najczęściej w postaci pięciowartościowej w połączeniu z tlenem, jako fosforan (PO_4^{3-}) [GVD 2021].

Fosforany stanowią około 0,5% ciała noworodka i 0,65%–1,1% ciała dorosłego organizmu [IOM US 1997]. Około 85% wszystkich fosforanów w organizmie u dorosłych znajduje się w kościach, 14% w komórkach i tylko 1% w surowicy i płynach zewnątrzkomórkowych [Huang 2013].

Fosfor odgrywa istotną rolę w komórkowym metabolizmie energetycznym oraz sygnalizacji komórkowej, m.in. w ATP i GTP oraz jest składnikiem błon fosfolipidowych i kości. ATP generuje energię dla wszystkich procesów komórkowych, przykładowo skurcz mięśni nie występuje bez wystarczającej ilości ATP [Lumen 2019]. Ponadto fosfor jest integralną częścią kwasu dezoksyrybonukleinowego i kwasu rybonukleinowego, a także jest ważnym buforem we krwi i moczu oraz przyczynia się do prawidłowej równowagi kwasowo-zasadowej [Jacquillet 2019].

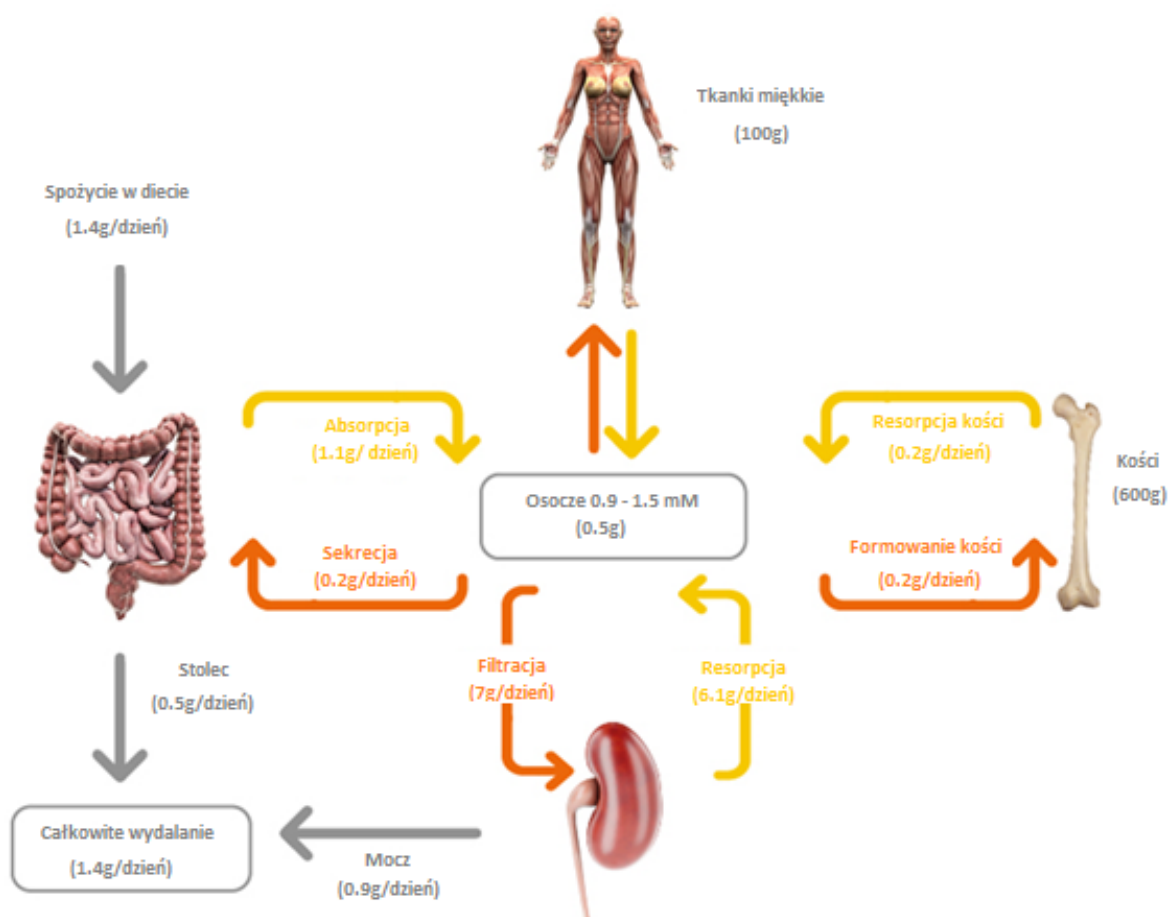
Zapotrzebowanie na fosforany zmienia się wraz z wiekiem. Zakres fosforanów w surowicy zmienia się od okresu noworodkowego przez okres dojrzewania, pod koniec którego osiąga wartości właściwe dla dorosłych. Zapotrzebowanie na fosforany, a tym samym regulacja ich stężenia w surowicy, są najwyższe w okresie noworodkowym (1,88–2,4 mmol/l). W pierwszych miesiącach życia następuje gwałtowna redukcja stężenia, a następnie wolniej osiągnany jest poziom występujący u dzieci (1,45–1,80 mmol/l). Stężenie fosforanów utrzymuje się na stałym poziomie aż do okresu dojrzewania, kiedy wartości maleją do poziomu występującego u dorosłych (0,8–1,45 mmol/l) [Pettifor 2008]. Ważne jest zatem uwzględnienie wieku podczas

pomiaru stężenia fosforanów w surowicy w celu określenia prawidłowych wartości fosforu [GVD 2021].

W normalnych warunkach fizjologicznych poziomy fosforanów w osoczu są utrzymywane w wąskim zakresie. Homeostazę fosforanów w surowicy zapewnia ich spożycie w diecie, a także wydalanie, wchłanianie i resorpcja w procesach, w których pośredniczy FGF23, parathormon (PTH) oraz witamina D (1,25 (OH)₂ D) [Hernando 2018].

Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Równowaga fosforanowa u zdrowych osób.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji *Hernando 2018*.

Powyższy rysunek przedstawia główne narządy (jelita, nerki, kości) biorące udział w utrzymaniu homeostazy fosforanów. U zdrowych osób dorosłych dzienna ilość fosforanów spożywaną wraz z dietą jest wydalana przez jelita i nerki [Hernando 2018].

FGF23, glikoproteina zawierająca 251 aminokwasów, jest hormonem pochodzącym z kości, który jest uwalniany głównie przez osteocyty i osteoblasty w szkielecie [Huang 2013, Bergwitz 2010]. FGF23 jest również uwalniany, w mniejszym stopniu, ze śledziony i mózgu [Lang 2018].

Głównym narządem docelowym dla FGF23 jest nerka [Hernando 2018]. W normalnych warunkach fizjologicznych FGF23 jest wytwarzany prawie wyłącznie w odpowiedzi na wysoki poziom fosforanów w surowicy i podwyższony poziom witaminy 1,25 (OH)₂ D [Huang 2013]. Główne działania i wpływ FGF23, niezbędne do utrzymania homeostazy fosforanów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1
Główne działania i wpływ FGF23 na homeostazę fosforanów

Działania	Wpływ na homeostazę fosforanów
Hamuje ekspresję kotransporterów sodowo-fosforanowych tj. NaPi-IIa i NaPi-IIc	↓ Zmniejsza resorpcję fosforanów przez nerki. ↑ Zwiększa wydalanie fosforanów wraz z moczem.
Hamuje produkcję aktywnej witaminy D.	↓ Zmniejsza wchłanianie fosforanów w jelitach.
Zwiększa degradację aktywnej witaminy D	↓ Zmniejsza wchłanianie fosforanów w jelitach.

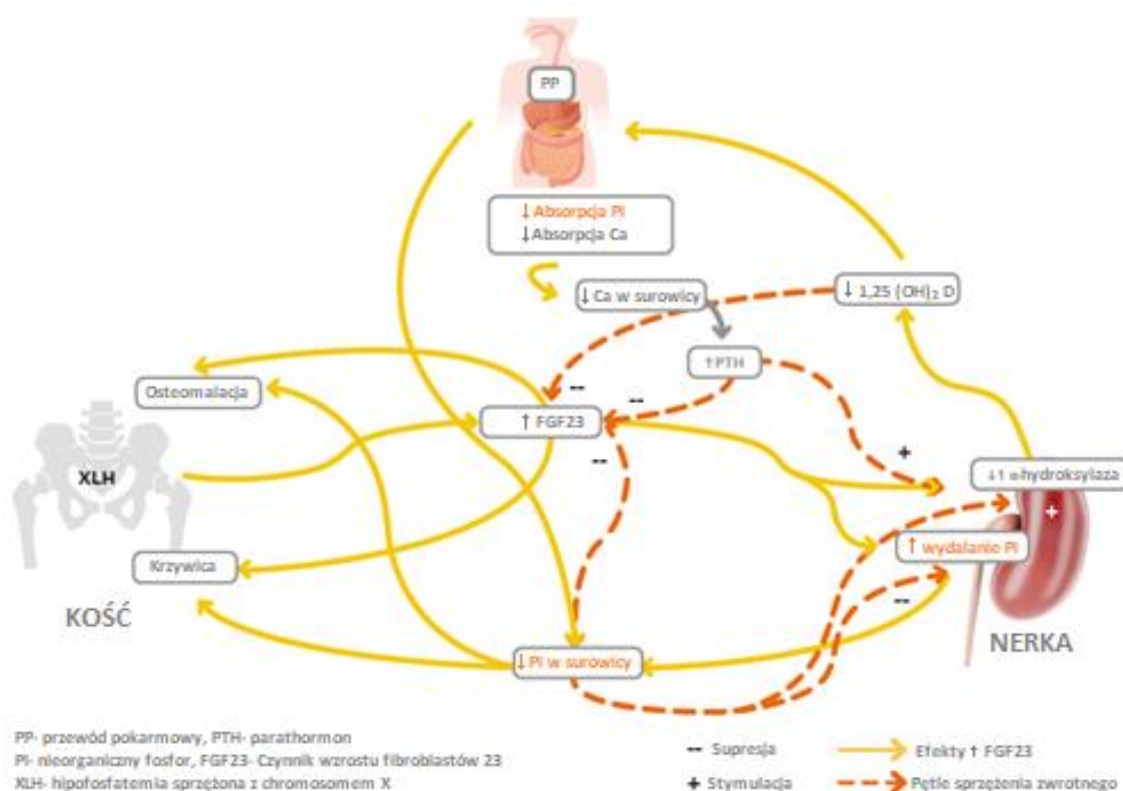
Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Beck-Nielsen 2019, Martin 2012.

3.3.2. Przyczyna braku równowagi fosforanów w XLH

XLH jest spowodowane inaktywującymi mutacjami w genie PHEX [Beck-Nielsen 2019]. Gen PHEX ulega ekspresji głównie w osteoblastach i koduje enzym należący do rodziny neutralnych endopeptydaz M13, który pełni kilka funkcji, w tym supresję ekspresji FGF23 w surowicy [Huang 2013, Beck-Nielsen 2019]. Zdolność enzymu PHEX do supresji ekspresji FGF23 oznacza, że mutacje genu PHEX (inaktywujące/prowadzące do utraty funkcji) mogą skutkować znacznym wzrostem uwalniania FGF23 z kości i następnie podwyższeniem poziomu krążącego FGF23 [Bergwitz 2010, Lang 2018].

Podwyższony poziom FGF23 w surowicy zwiększa utratę fosforanów przez nerki poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego fosforanów w proksymalnym kanaliku nerkowym i zwiększenie wydalania fosforanów z moczem. Ponadto podwyższony poziom FGF23 hamuje ekspresję kotransporterów sodowo-fosforanowych NaPi-IIa i NaPi-IIc, które należą do rodziny symporterów typu II zależnych od sodu i transportujących fosforany występujących na powierzchni komórek proksymalnych kanalików nerkowych [Beck-Nielsen 2019, Carpenter 2011]. Powyższe działania prowadzą do zmniejszenia stężenia fosforanów w surowicy, co przedstawiono na rysunku poniżej [Pettifor 2008].

Rysunek 2.
Wpływ zwiększonego poziomu FGF23 na równowagę fosforanową.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji *Pettifor 2008*.

W normalnych warunkach FGF23 obniża ekspresję hydroksylazy 1 α 25OH witaminy D, co ogranicza powstawanie 1,25(OH) $_2$ D [Lang 2018]. Podwyższony poziom FGF23 w surowicy ogranicza zatem syntezę aktywnej witaminy D do poziomów, które są niskie lub prawidłowe pomimo hipofosfatemii [Beck-Nielsen 2019]. Zmniejszenie produkcji aktywnej witaminy D jest istotne, ponieważ 1,25(OH) $_2$ D w jelitach zwiększa aktywny transport fosforanów [Martin 2012].

Podsumowując, FGF23 zmniejsza stężenie fosforanów w osoczu poprzez obniżenie ekspresji witaminy 1,25(OH) $_2$ D (silnego stymulatora wchłaniania fosforanów w jelitach) oraz poprzez hamowanie reabsorpcji fosforanu przez nerki [Lang 2018].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie XLH opiera się na ocenie wyników klinicznych, radiologicznych i biochemicznych. U chorych bez historii choroby w rodzinie (około 1/3 zgłoszonych chorych), zaleca się analizę mutacji genu PHEX. Specyficzne molekularne defekty genetyczne np. duże

delecje, delecje polegające na utracie pseudo-eksonów PHEX lub mozaiki mogą być trudne do zidentyfikowania. Przy typowych obrazach klinicznych i/lub negatywnych analizach genetycznych zaleca się dalsze badania biochemiczne, molekularno-genetyczne i radiologiczne. Identyfikacja patogennego wariantu PHEX u chorego bez wcześniej zdiagnozowanych przypadków choroby w rodzinie wymaga konsultacji genetycznej i może być wskazaniem do badania przesiewowego zagrożonych krewnych [Haffner 2019].

W wytycznych z 2019 roku (Haffner 2019) znajdują się poniższe zalecenia dotyczące rozpoznania XLH:

- U dzieci należy rozważyć rozpoznanie XLH w przypadku obecności klinicznych i (lub) radiologicznych objawów krzywicy, zaburzenia tempa wzrostu, stężenia fosforanów w surowicy poniżej odpowiedniego dla wieku zakresu referencyjnego, który jest związany z utratą fosforanów w nerkach przy braku niedoboru witaminy D lub wapnia (stopień B, umiarkowane zalecenie).
- U dorosłych rozpoznanie XLH należy rozważyć w przypadku raportowania w wywiadzie deformacji kończyn dolnych i/lub klinicznych i/lub radiologicznych objawów osteomalacji (w tym pseudozłamań, wczesnej choroby zwyrodnieniowej stawów i entezopatii) (stopień B, umiarkowane zalecenie).
- Zaleca się aby każdy krewny chorego z XLH z pierwszego pokolenia został przebadany pod kątem obecności XLH (stopień D, słabe zalecenie), przy czym synowie mężczyzn chorych z XLH nie są w grupie ryzyka.
- Zaleca się następujące wstępne badanie diagnostyczne (stopień B, umiarkowane zalecenie):
 - szczegółowa ocena kliniczna, w tym ocena pod kątem obecności krzywicy, zaburzeń wzrostu, nieprawidłowości zębów oraz objawów kraniosynostozy i/ lub nadciśnienia wewnątrzczaszkowego;
 - ocena radiologiczna w celu rozpoznania i oceny: krzywicy oraz zmian osteomalacyjnych;
 - badania biochemiczne, w tym określenie stężenie fosforanów, wapnia, fosfatazy alkalicznej, parathormonu, witaminy 25(OH)D, 1,25(OH)₂D i kreatyniny. Zaleca się również określenie poziomu kreatyniny, wapnia i fosforanów w moczu w celu obliczenia maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR).
- Należy wykluczyć nieselektywną utratę fosforanów w kanalikach nerkowych (co może świadczyć o zespole Fanconiego), którą stwierdza się w oparciu o nieprawidłowości

związane z utratą wodorowęglanów, aminokwasów, glukozy i/lub kwasu moczowego w moczu oraz obecność białkomoczu drobnocząsteczkowego (stopień B, umiarkowane zalecenie).

- Zaleca się potwierdzenie klinicznego rozpoznania XLH poprzez analizę genetyczną genu PHEX u dzieci i dorosłych, jeśli jest to wykonalne (stopień B, umiarkowane zalecenie);
- W przypadku braku dostępności analizy genetycznej, potwierdzenie rozpoznania następuje na podstawie podwyższonego poziomu FGF23 i/lub historii choroby w rodzinie (stopień C, umiarkowane zalecenie).
- W przypadku negatywnego wyniku testu genetycznego PHEX na obecność XLH zaleca się rozważenie innej przyczyny dziedzicznej/nabytej hipofosfatemii (stopień B, umiarkowane zalecenie);
- Zaleca się oferowanie chorym z XLH konsultacji genetycznej, szczególnie w momencie przejścia z opieki pediatrycznej do opieki nad dorosłymi oraz rodzinom planującym ciążę (stopień C, umiarkowane zalecenie).
- Metody wykrywania mutacji w genie PHEX można stosować podczas preimplantacyjnej diagnostyki genetycznej lub diagnostyki prenatalnej. Zalecenia powinny być jednak dostosowane do krajowych norm etycznych i prawnych oraz przekazywane za pomocą odpowiedniego doradztwa genetycznego (stopień D, słabe zalecenie).
- Zaleca się dalsze badania po rozpoznaniu, w tym badania mające na celu rozpoznanie obecności i nasilenia powszechnych i rzadkich powikłań choroby (stopień C, umiarkowane zalecenie), które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2
Wstępna ocena powszechnych i rzadkich powikłań związanych z XLH

Ocena	Wiek chorego		
	<5 lat)	5-18 lat	Dorosłość
Kliniczna			
Wzrost	✓	✓	✓
Objawy krzywicy i/lub deformacji nóg	✓	✓	✓
Pomiar IMD i ICD ²	✓	✓	✓
Obwód głowy i kształt czaszki	✓	✓	n/d

²IMD – odległość między kostkami przyśrodkowymi kończyn dolnych, ICD – odległość między kłykciami przyśrodkowymi kolan

Ocena	Wiek chorego		
	<5 lat)	5-18 lat	Dorosłość
Badanie neurologiczne (ocena skutków kraniosynostozy i zwężeni kanału kręgowego)	✓	✓	✓
Ocena słuchu	n/d	✓	✓
Badanie stomatologiczne i jamy ustnej	✓	✓	✓
Funkcje mięśniowo-szkieletowe	n/d	✓	n/d
Biochemiczna			
Krew: wapń, fosforany, kreatynina	✓	✓	✓
Mocz: wapń, fosforany, kreatynina	✓	✓	✓
TmP/GFR	✓	✓	✓
Szacowany GFR	✓	✓	✓
Witamina 25(OH)D	✓	✓	✓
Witamina 1,25(OH)D ₂	✓	✓	✓
PTH	✓	✓	✓
ALP (u dzieci) i BAP (u dorosłych)	✓	✓	✓
Nienaruszony FGF23* (w przypadku negatywnego wywiadu rodzinnego pod kątem wystąpienia XLH)	✓	✓	✓
Radiologiczna			
Radiogram nadgarstka i/lub kolana i/lub kostki (ocena krzywica)	✓	✓	n/d
Standaryzowane zdjęcie rentgenowskie kończyn w projekcji tylna-przednia w pozycji stojącej (zalecane techniki niskodawkowe)	✓	✓	✓
Pantomogram stomatologiczny	n/d	✓	✓
MRI mózgu	✓	✓	✓
USG nerek (wapnica nerek)	✓	✓	✓

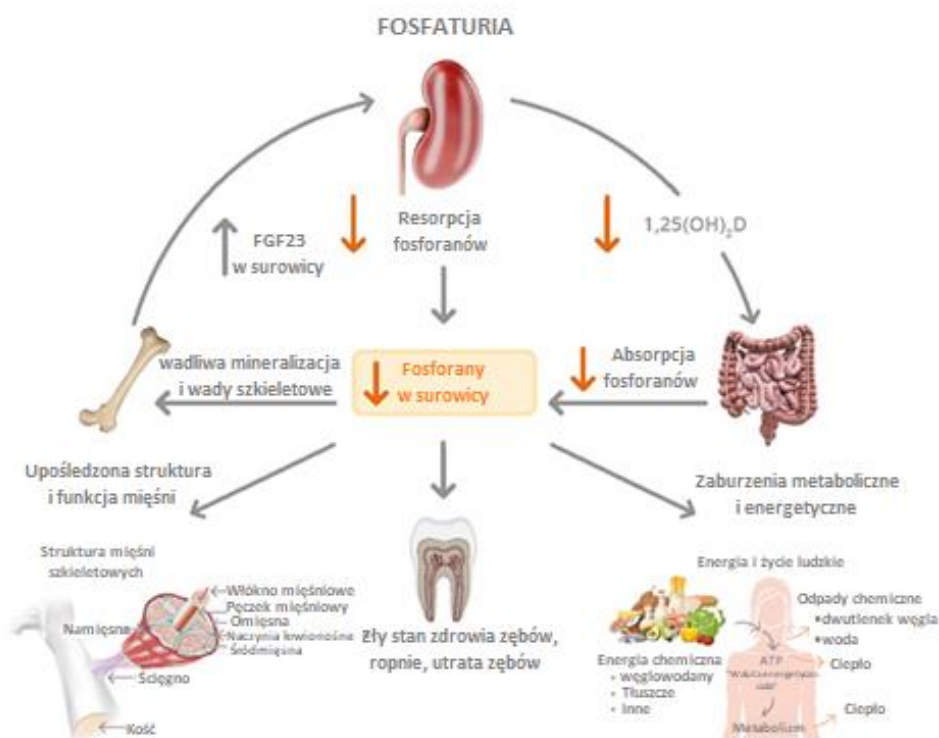
*fizjologicznie aktywna forma FGF23

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Negatywny wpływ FGF23 w XLH na czynność nerek może prowadzić do przewlekłego niskiego poziomu fosforanów w surowicy, co negatywnie wpływa na wiele układów, w szczególności na kości, mięśnie i zęby [Bergwitz 2010, GVD 2021].

Rysunek 3.
Wieloukładowe działanie XLH, stanu charakteryzującego się przewlekłą hipofosfatemią



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji GVD 2021.

Cechy kliniczne

U dzieci głównymi objawami klinicznymi XLH są nieprawidłowy chód, deformacja kończyn dolnych i spowolniony wzrost. U chorych w wieku >3 lat często występują ropnie zębów, natomiast u niezdiagnozowanych dorosłych typowe objawy XLH obejmują niski wzrost, osteomalację, bóle kości, chorobę zwyrodnieniową stawów, pseudozłamania, sztywność, entezopatię oraz zły stan zębów (w tym zapalenie dziąseł). Ból kości związany z osteomalacją należy odróżnić od bólu kości związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów. Zmiany związane z krzywicą zwykle ujawniają się w wieku 6 miesięcy. U chorych w 2. roku życia występuje opóźnione rozpoczęcie chodzenia, chód brodzący, postępujące deformacje kończyn dolnych (szpotawość lub koślawość kolan), poszerzenie przynasad dystalnych w nadgarstku i stawie skokowym, pogrubienie połączeń żebrzo-chrzęstnych oraz spowolniony wzrost. Upośledzony wzrost kończyn przy stosunkowo zachowanym wzroście tułowia powoduje nieproporcjonalnie niski wzrost. Chorzy mogą wykazywać nieprawidłowy kształt czaszki – dolichocefalię, charakteryzującą się spłaszczeniem ciemieniowym,

wypukłością kości czołowych i poszerzonymi szwami czaszkowymi w wyniku przedwczesnego zespolenia kości ciemieniowych i czołowych [Haffner 2019].

Cechy radiologiczne

Zmiany związane z krzywicą charakteryzują się m.in. poszerzonymi i nieregularnymi płytkami wzrostu kości długich. W przeciwieństwie do krzywicy, która jest wtórnym skutkiem niedoboru witaminy D lub wapnia, w XLH kość korowa często wydaje się pogrubiona, i pozbawiona cech resorpcji. Nieprawidłowości te występują przeważnie w miejscach szybkiego wzrostu (w szczególności w dystalnych częściach kości udowej, piszczelowej i promieniowej) i zazwyczaj wpływają na połączenia kostno-chrzęstne, co prowadzi do rozwoju różańca krzywiczego i bruzdy Harrisona. Radiografia kolan i/lub nadgarstków i/lub kostek jest zwykle wystarczająca do rozpoznania krzywicy. Deformacje kości dotyczą przede wszystkim kończyn dolnych. Dorośli mogą wykazywać inne cechy radiograficzne od dzieci, w tym pseudozłamania, wczesną chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa, biodra i kolan (osteofity na brzegach stawów lub zwężenie chrząstki stawowej) i/lub entezopatie (takie jak proliferacja kości w miejscu przyczepienia więzadeł lub zwapnienie więzadeł). Złamania związane z osteomalacją są rzadko obserwowane u dorosłych, podczas gdy pseudozłamania występują często [Haffner 2019].

Cechy biochemiczne

Biochemiczne cechy charakterystyczne dla XLH to hipofosfatemia spowodowana zaburzeniem wydalania fosforanów przez nerki, podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) i podwyższony poziom nienaruszonego FGF23. Występowanie XLH w rodzinie, podwyższone poziomy ALP, zmniejszone stężenie fosforanów w surowicy związane z utratą fosforanów w nerkach i/lub identyfikacja mutacji PHEX mogą pomóc w rozpoznaniu choroby u dzieci w pierwszych tygodniach życia. W czasie pierwszych 3–4 miesięcy życia stężenie fosforanów w surowicy może zawierać się w prawidłowym zakresie. Wydalanie fosforanów przez nerki należy ocenić, obliczając wskaźnik TmP/GFR. U chorych z niewystarczającym spożyciem fosforu w diecie lub zaburzeniami wchłaniania jelitowego (co może być podejrzewane przez niski poziom fosforanów w moczu), wskaźnik TmP/GFR może być fałszywie niski, dopóki poziom fosforanów w surowicy nie zostanie przywrócony do normy. Chociaż poziom FGF23 w osoczu jest zwykle podwyższony, prawidłowy poziom FGF23 nie wyklucza XLH. Na poziom FGF23 wpływają również inne czynniki, w szczególności spożycie fosforanów w diecie i terapia witaminą D, dlatego zbadanie poziomu FGF23 daje najwięcej informacji u chorych nieleczonych. Poziomy FGF23 są podwyższone w kilku innych postaciach

krzywicy hipofosfatemicznej, a prawidłowy zakres różni się znacznie w zależności od zastosowanego testu. Stężenie wapnia w surowicy mieści się zwykle w dolnym zakresie normy, a poziom wapnia w moczu jest niski z powodu upośledzonej syntezy witaminy 1,25(OH)₂D, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonego wchłaniania wapnia w jelitach. W przeciwieństwie do krzywicy wynikającej z niedoboru wapnia, poziom parathormonu (PTH) mieści się zwykle w górnej granicy normy lub jest nieznacznie podwyższony. Poziom krążącej poziomy witaminy 1,25(OH)₂D jest niski lub niewłaściwie prawidłowy³ w warunkach hipofosfatemii [Haffner 2019].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Do powikłań związanych z XLH należą:

- 1) Wady kostne nabyte w dzieciństwie (podczas fazy wzrostu):
 - krzywica;
 - zmniejszony wzrost kości długich;
 - deformacje kończyn dolnych;
 - nieprawidłowości czaszki.
- 2) Wady kostne związane z XLH w późniejszym życiu (fazy modelowania/przebudowy kości):
 - pseudozłamania i złamania;
 - choroba zwyrodnieniowa stawów;
 - tworzenie osteofitów (narośla kostne);
 - entezopatia;
 - stenoza kręgosłupa.
- 3) Wady w funkcji i strukturze mięśni szkieletowych – w warunkach hipofosfatemii deficyty fosforanów powodują zaburzenia w strukturze mięśni (np. zmniejszona objętość mięśni, zmieniony skład mięśni szkieletowych i struktury mitochondriów) oraz funkcji (np. zmęczenie i osłabienie mięśni);
- 4) Wady w strukturze zębów – deficyty w obrębie zębów w XLH obejmują m.in.: defekty szkliwa, ropnie okołowierzchołkowe i przetoki (zarówno w obrębie zębów mlecznych, jak i stałych), choroby przyzębia;
- 5) Deficyt słuchu – chorzy z XLH, już w wieku 11 lat, mogą doświadczać łagodnego do ciężkiego niedosłuchu odbiorczego, zarówno niskich, jak i wysokich częstotliwości.

³ Oznacza to, że poziom witaminy 1,25(OH)₂D powinien być niski, gdy poziom fosforu jest wysoki.

Upośledzenie słuchu może również objawiać się epizodycznym szumem w uszach i zawrotami głowy;

- 6) Zaburzenia metaboliczne – ok. 1/3 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z XLH może mieć fenotypowo niekorzystny profil metaboliczny, którego wynikiem jest zwiększona częstość występowania nadwagi/otyłości, pomimo suplementacji fosforanami. Sugeruje się, że niski poziom fosforanów w surowicy u chorych z XLH może przyczyniać się do rozwoju otyłości poprzez nieprawidłową regulację spożycia pokarmu, termogenezę i wydatkowanie energii [GVD 2021].

Poniżej podsumowano zmiany patofizjologiczne i związane z nimi powikłania kliniczne u chorych XHL w zależności od narządu występowania.

Tabela 3
Wstępna ocena powszechnych i rzadkich powikłań związanych z XLH [Trombetti 2022]

Narząd/układ	Zmiany patologiczne	Powikłania kliniczne
Kości	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia mineralizacji: podwyższona ilość niezmineralizowanego osteoidu w wyniku hipofosfatemii; Obniżona produkcja kalcytriolu (w tym lokalnie); Miejscowe hamowanie TnAP; Nagromadzenie osteopontyny i peptydu zawierającego motyw ASARM; Zmniejszone różnicowanie chondrocytów, upośledzające apoptozę chondrocytów przerostowych za pośrednictwem kaspazy; Podwyższone stężenie pirofosforanu. 	Krzywica lub osteomalacja.
Chrząstki	<ul style="list-style-type: none"> Deformacja kończyn dolnych ze zmienioną biomechaniką; Mogą wystąpić wewnętrzne wady chrząstki stawowej. 	Wczesna choroba zwyrodnieniowa stawów.
Nerki	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany patologiczne związane z terapią konwencjonalną; Wpływ FGF23 na reabsorpcję wapnia i sodu w kanalikach. 	<ul style="list-style-type: none"> Nefrokalcynoza; Kamica nerkowa; Przewlekła choroba nerek; Nadciśnienie.
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> Obniżenie szybkości filtracji kłębuszkowej związane z terapią konwencjonalną; Wtórna nadczynność przytarczyc; Podwyższone wchłanianie zwrotne sodu w nerkach wywołane przez FGF23; Bezpośredni wpływ FGF23. 	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie; Możliwy przerost lewej komory.
Więzadła i ścięgna	<ul style="list-style-type: none"> Bezpośredni wpływ FGF23; Zwiększone obciążenie przyczepów ścięgniastych mięśni do kośćca z powodu wygięcia się kości. 	Entezopatia.
Mięśnie	<ul style="list-style-type: none"> Hipofosfatemia; Możliwy bezpośredni wpływ FGF23. 	Oslabienie, ból i sztywność mięśni.
Czaszka	<ul style="list-style-type: none"> Podwyższona regulacja FGFR2 i FGFR3 oraz wiązanie FGF23 z FGFR2 i FGFR3; Kostnienie czaszki na podłożu łącznotkankowym i chrzęstnym. 	<ul style="list-style-type: none"> Kraniosynostoza; Zespół Arnolda-Chiariego.
Kręgosłup	<ul style="list-style-type: none"> Mineralizacja więzadła żółtego; 	Zwężenie kanału kręgowego.

Narząd/układ	Zmiany patologiczne	Powikłania kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> Kostnienie więzadła podłużnego przedniego i tylnego; Przerost stawu międzywyrostkowego. 	
Zęby	<ul style="list-style-type: none"> Bezpośredni wpływ FGF23 podczas wczesnego rozwoju zębów; Akumulacja małych N-glikozylowanych ligandów wiążących integryny i peptydów zawierających motyw ASARM; Miejscowe hamowanie TnaP. 	<ul style="list-style-type: none"> Martwica zębów z ciężkimi ropniami; Zapalenie przyzębia; Utrata zębów.
Uszy	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzona równowaga jonowa; Zniekształcenie kości skroniowej; Zapalenie; Miejscowe hamowanie TnaP 	Utrata słuchu.

Rokowanie

Na podstawie badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w 2019 r stwierdzono, że w przypadku chorych z XLH istnieje ryzyko przedwczesnego zgonu względem populacji zdrowych osób [Hawley 2019]. Rokowanie w późniejszym życiu u dzieci z XLH optymalnie leczonych może być znacznie poprawione w porównaniu z dziećmi nieodpowiednio lub niedostatecznie leczonymi, chociaż efekt ten może być trudny do oszacowania w określonym czasie. Poprawa homeostazy fosforanów może wiązać się z trwałymi korzyściami u chorych, które są wynikiem poprawy w obrębie szkieletu uzyskanej podczas kluczowej fazy wzrostu i dojrzewania szkieletu [Glorieux 2022].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi dot. leczenia XLH chorych należy monitorować w regularnych odstępach czasu przez multidyscyplinarne zespoły prowadzone przez eksperta w dziedzinie metabolicznych chorób kości. Kliniczne, biochemiczne i radiologiczne objawy i powikłania XLH różnią się znacznie w zależności od chorego, dlatego leczenie i monitorowanie powinny być dostosowane do chorego na podstawie objawów klinicznych, historii medycznej, etapu rozwoju choroby i oceny klinicysty. Lekarz specjalista powinien współpracować z pracownikami lokalnej służby zdrowia chorego (lekarzami ogólnymi i/lub pediatrami), radiologami, chirurgami ortopedami, fizjoterapeutami, reumatologami i dentystami. Ponadto na podstawie indywidualnych potrzeb chorego do leczenia można zaangażować także: neurochirurgów, otolaryngologów, okulistów, ortodontów, dietetyków, kręgarzy, pracowników socjalnych i psychologów [Haffner 2019].

Dzieci z XLH powinny być obserwowane w regularnych odstępach czasu przez zespół interdyscyplinarny: co najmniej co 3 miesiące w fazach szybkiego wzrostu lub po rozpoczęciu leczenia, co najmniej co 6 miesięcy u chorych wykazujących pozytywną odpowiedź na leczenie i (lub) stan stabilny [Trombetti 2022].

W ramach monitorowania chorych przeprowadza się ocenę kliniczną, biochemiczną i radiologiczną. Szczegółowy wykaz zalecanych badań wraz z ich częstością wykonywania zaprezentowano poniżej:

- RTG⁴ lewego nadgarstka i/lub kolan, jeśli chorzy: nie reagują wystarczająco na leczenie; wykazują pogorszenie deformacji kości podczas leczenia; wymagają zabiegu chirurgii ortopedycznej lub mają niewyjaśniony ból kości.
- RTG lewego nadgarstka i/lub kolan u nastolatków z trwałymi deformacjami kończyn dolnych, gdy przechodzą do systemu opieki nad dorosłymi.
- pomiar wzrostu, wagi, obwodu głowy (u chorych w wieku <5 lat), odległości między kolanami i odległości między kostkami oraz ciśnienie krwi;
- pomiar BMI i rocznego tempa wzrostu;
- ocena słuchu pod kątem ubytków;
- obserwacja deformacji kręgosłupa i skoliozy, objawów związanych z kraniosynostozą, wadą rozwojową Chiari typu 1 i /lub nadciśnieniem śródczaszkowym i dysmorfia szczęki;
- ocena kształtu głowy, bólów głowy w wywiadzie, obecności ropni zębów lub zapalenia tkanki łącznej szczękowo-twarzowej, bólu kości, zmęczenia i sprawności fizycznej;
- ocena wieku kostnego, w celu określenia potencjału wzrostu u dzieci (w wieku >5 lat) z zaburzeniami wzrostu i deformacją kończyn dolnych wraz z oceną ortopedyczną;
- monitorowanie stężenia ALP (całkowite stężenie ALP w surowicy u dzieci i BAP u dorosłych), wapnia, fosforanów, kreatyniny, PTH i witaminy 25(OH)D w próbkach krwi;
- obliczanie stosunku wapnia w moczu do kreatyniny u chorych otrzymujących leczenie konwencjonalne lub burosumab⁵;
- u chorych leczonych **burosumabem**:

⁴ Zdjęcia rentgenowskie powinny być standaryzowane: wykonane w projekcji przednio- tylnej na stojąco, obejmujące całe kończyny dolne (wykorzystując w miarę możliwości system eoS umożliwiający wykonanie radiogramów w dwóch płaszczyznach i wykorzystujący niskie dawki) w celu oceny deformacji kończyn, wyrównania stawów i jakości kości.

⁵ Stosunek wapnia do kreatyniny w próbce moczu ma niską czułość w wykrywaniu hiperkalciurii. Gdy dziecko jest wystarczająco duże preferowane jest okresowe 24-godzinne zbieranie moczu.

- monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo razem z TmP/GFR, co 2 tygodnie podczas pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia, następnie co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące (a następnie w razie potrzeby);
- pomiar stężenia fosforanów w surowicy na czczo 4 tygodnie po jakimkolwiek dostosowaniu dawki;
- pomiar stężenia witaminy 1,25(OH)₂D w surowicy co 6 miesięcy, wraz z analizą wydalanego z moczem wapnia w celu oceny bezpieczeństwa⁶;
- ocena szkieletu:
 - MRI czaszki w przypadku morfologii czaszki sugerującej kraniosynostozę lub klinicznych objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. U chorych z uporczywym silnym bólem głowy lub innymi objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego MRI powinno również obejmować kręgosłup w celu identyfikacji potencjalnej przetoki w rdzeniu kręgowym;
 - rutynowa absorpcjometria rentgenowska z podwójną energią obwodowa lub ilościowa TK nie są zalecane do oceny zdrowia kości;
- u chorych leczonych USG nerek co najmniej raz na 2 lata u chorych bez wapnicy nerek oraz w odstępach rocznych u chorych z wapnicą nerek i/lub uporczywą hiperkalciurią;
- ocena funkcjonalna: 6MWT i ocena jakości życia u chorych w wieku >5 lat (co 1 lub 2 lata);
- podanie chorym danych kontaktowych do grup i stowarzyszeń chorych, informowanie o nowych odkryciach naukowych, w tym o nowych terapiach, wspieranie wkładu naukowego i zawodowego oraz zapewnianie wsparcia społecznego [Trombetti 2022].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Punkty końcowe oceniane w populacji **dzieci**:

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

⁶ Wydalanie wapnia z moczem należy ocenić podczas szczytowego działania burosumabu na 1,25(OH)₂D (7–11 dni po iniekcji).

- mobilność;
- utrata zębów i ropnie zębowe;
- jakość życia;
- ocena bólu, zmęczenia;
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia dla Polski

Należy zauważyć, że XLH nie posiada konkretnego kodu Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10. XLH można sklasyfikować do jednej z chorób w grupie ICD-10: E83.3 "Zaburzenia przemian fosforu" z następującymi podkategoriami:

- E83.30 Zaburzenia przemian fosforu, nieokreślone;
- E83.31 Hipofosfatemia rodzinna / Dziedziczna krzywica hipofosforanowa obejmująca XLH;
- E83.32 Dziedziczna krzywica zależna od witaminy D;
- E83.39 Inne zaburzenia przemian fosforu.

Dostępne są polskie dane dot. liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10.

Tabela 4

Liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10: E83.3 w latach 2015-2020 w Polsce [NFZ]

Populacja	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Łącznie	176	303	461	423	315	299

Nie odnaleziono danych dotyczących zachorowalności na XLH w Polsce w populacji pediatrycznej.

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Crysvita®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Epidemiologia dla innych krajów europejskich

Częstość występowania XLH w innych krajach europejskich opublikowano w 3 badaniach (*Beck-Nielsen 2009, Rafaelsen 2016, Hawley 2019*). Poniżej podsumowano wyniki przeprowadzonych badań:

- badanie duńskie – w badaniu wykorzystano szpitalną dokumentację medyczną i kody ICD8/10 dla krzywicy w celu identyfikacji chorych skierowanych na leczenie lub wypisanych z leczenia w czasie 20 lat (1985–2005) na terenie południowej Danii. Chorobowość wśród osób w wieku **od 0 do 0,9 lat** wynosiła **3,9 na 100 000**, natomiast w wieku **od 0 do 14,9 lat** wynosiła **4,8 na 100 000**. Ograniczeniem badania jest m.in. fakt, że jest to badanie regionalne i istnieje możliwość przemieszczania się chorych do/z obszaru objętego badaniem podczas jego trwania, co może zawyżać oszacowanie ryzyka [Beck-Nielsen 2009].
- badanie norweskie – w celu identyfikacji dziedzicznych przypadków hipofosfatemii (HH) u dzieci przeprowadzono ankiety oraz analizę rejestrów. Do wszystkich oddziałów pediatrycznych w Norwegii zwrócono się z prośbą o identyfikację dzieci (w wieku <18 lat) z HH (ICD-10 E83.3). W trakcie badania (2009–2014), zidentyfikowano łącznie 29 przypadków HH, a 28 poddano testom genetycznym, wykazując mutacje w 24 przypadkach. W badaniu szacowana częstość występowania XLH wyniosła **1,67 na 100 000** [Rafaelsen 2016].
- badanie brytyjskie – współczynnik chorobowości na XLH został oszacowany na podstawie danych podstawowej opieki zdrowotnej z lat 1995-2016 dla ponad 11 milionów chorych (około 7% populacji). Przeprowadzono dwie analizy: główna analiza obejmowała wszystkie możliwe przypadki, podczas gdy druga obejmowała tylko prawdopodobne i wysoce prawdopodobne przypadki. W głównej analizie oszacowana częstość występowania XLH w latach 1995-1999 wyniosła **3,1 na 1 000 000**, a w latach 2012-2016 wyniosła **14,0 na 1 000 000**. Ponadto częstość występowania XLH wzrosła zarówno **u dzieci z 9,4 do 17,0 chorych na 1 000 000**, jak i **u dorosłych z 1,8 do 13,3 chorych na 1 000 000**, porównując badania z lat 1995-1999 z badaniami z okresu 2012-2016. W analizie obejmującej tylko prawdopodobne i wysoce prawdopodobne przypadki częstość występowania XLH w latach 1995-1999 wyniosła **3,0 na 1 000 000**, a w latach 2012-2016 wyniosła **8,1 na 1 000 000**. Podobnie jak w głównej analizie, częstość występowania XLH wzrosła zarówno **u dzieci z 8,5 do 14,6 chorych na 1 000 000**, jak i **u dorosłych z 1,8 do 6,7 chorych na 1 000 000**, porównując badania z lat 1995-1999 z badaniami z okresu 2012-2016 [Hawley 2019].

Obciążenie chorobą

U dzieci i młodzieży XLH wiąże się z bólem, zaburzeniami ruchu i sprawności fizycznej, a także zaburzeniami ogólnego samopoczucia i dobrostanu społecznego. Większość dzieci z XLH ma nieprawidłowy chód oraz częste problemy z wykonywaniem odpowiednich dla wieku czynności motorycznych, takich jak chodzenie, bieganie i skakanie. W badaniu dotyczącym obciążenia chorobą większość dzieci zgłaszała, iż doświadczyła bólu kości lub stawów (80%) oraz bólu mięśni (60%), które najczęściej obserwuje się w kończynach dolnych, ale także w plecach i biodrach [GVD 2021, Skrinar 2019]. Literatura dot. ogólnych wskaźników jakości życia związanych ze zdrowiem (HRQoL) potwierdza istotny wpływ choroby na jakość życia u dzieci i młodzieży z XLH [Skrinar 2019, Tucker 2018, Padidela 2021]. Dzieci z XLH mogą doświadczać trudności emocjonalnych, niskiej samooceny i trudności w szkole [XLH Link 2019]. Połączenie bólu, zdarzeń niepożądanych związanych z konwencjonalną terapią (TK) i okresów bezruchu może poważnie wpłynąć na osiągnięcia edukacyjne chorych [GVD 2021].

Większość dorosłych z XLH cierpi na bóle stawów lub kości, a wielu z nich doświadcza bólu codziennie. Ból kości jest jednym z najczęstszych klinicznych skutków osteomalacji, podczas gdy ból stawów jest spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów, która pojawia się jako konsekwencja obciążania związanego z nierównością bioder, kolan i kostek [Skrinar 2019, Lo 2020]. Sztywność stawów lub ograniczony zakres ruchu występuje u ponad 90% dorosłych z XLH i prawdopodobnie przyczynia się do rozwinięcia choroby zwyrodnieniowej stawów [Skrinar 2019]. Większość dorosłych z XLH cierpi na zmęczenie (objawy zmęczenia zgłasza 83-86% chorych) oraz smutek, przygnębienie i frustrację związane z chorobą [Theodore-Oklota 2018, Che 2016]. Ograniczenia fizyczne i ból związany z XLH mogą mieć wpływ na zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności i ograniczać ich życie towarzyskie/ rodzinne [GVD 2021].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu XLH przedstawiono w poniższym, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Łącznie wykorzystano 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje.

Do niedawna, poza krótkimi wytycznymi dostarczonymi przez dwie grupy ekspertów [Linglart 2014, Carpenter 2011], nie istniały oparte na dowodach, systematycznie opracowane wytyczne lub wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w zakresie diagnozowania i leczenia XLH. W związku z powyższym inicjatywa opracowania zaleceń praktyki klinicznej w zakresie diagnozowania i postępowania w XLH została przeprowadzona przez grupę europejskich specjalistów (endokrynologów dziecięcych, nefrologów dziecięcych, ortopedów dziecięcych, reumatologów, stomatologów, neurochirurgów i przedstawicieli organizacji XLH). W ten sposób powstały pierwsze oparte na dowodach wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnozowania i leczenia XLH. W artykule *Haffner 2019* autorzy podsumowują aktualne dowody i przedstawiają opis cech choroby, w tym nowych metod leczenia, w celu poszerzenia wiedzy i zapewnienia wskazówek dotyczących diagnozy i opieki wielodyscyplinarnej. Wytyczne *Haffner 2019* zostały również zaadaptowane przez inne europejskie towarzystwa⁷. W 2022 roku opublikowano również konsensus dotyczący oceny, rozpoznania i leczenia chorych z XLH (*Trombetti 2022*).

⁷ W ramach wykonanego przeglądu odnaleziono również dokument *González-Lamuño 2022*, który stanowi adaptację wytycznych *Haffner 2019* do warunków hiszpańskiej praktyki klinicznej. Wytyczne te są zbieżne w zakresie kluczowych założeń leczenia chorych z XLH. Inny odnaleziony dokument *Laurent 2021* to opinia eksperów belgijskich, która również stanowi adaptację wytycznych *Haffner 2019*. W związku z powyższym odstąpiono od opisu powyższych dokumentów.

Odnaleziono również 2 dokumenty dotyczące postępowania w XLH z zastosowaniem burosumabu u dzieci i młodzieży utworzone kolejno przez *Brytyjską Grupę ds. Kości u Dzieci i Młodzieży* (BPABG 2020) oraz *Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych* (RACGP 2022).

Wytyczne zagraniczne

Wytyczne	Cel
RACGP 2022	Leczenie XLH u dzieci za pomocą burosumabu.
Trombetti 2022	Leczenie XLH.
BPABG 2020	Leczenie XLH u dzieci i młodzieży za pomocą burosumabu.
Haffner 2019	Leczenie XLH.

Zalecenia leczenia dzieci i młodzieży

Leczenie konwencjonalne XLH składa się z terapii skojarzonej **doustnym fosforem** (sole fosforanowe) z **aktywną witaminą D**. Dawki lecznicze doustnego fosforanu różnią się w zależności od wieku i nasilenia fenotypu i nie ma konsensusu co do optymalnej dawki. Zalecana dawka początkowa fosforu elementarnego u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym wynosi 20-60 mg/kg m.c. na dobę. Dawkę należy dostosować zgodnie z poprawą w zakresie krzywicy, wzrostu, stężenia ALP i PTH. Ze względu na fakt, że fosforan podawany doustnie jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim i wydalany z moczem w czasie kilku godzin, należy go podawać kilka razy dziennie. Zaleca się przyjmowanie suplementów fosforanowych tak często, jak to możliwe, np. 4-6 razy. Aktywna witamina D (kalcytriol lub alfakalcydol) jest podawana razem z doustnymi fosforanami w celu przeciwdziałania niedoborom kalcytriolu, zapobieganiu wtórnej nadczynności przytarczyc i zwiększeniu wchłaniania fosforanów z jelit. Zalecana dawka początkowa kalcytriolu wynosi 20-30 ng/kg m.c. dziennie lub alfakalcydolu 30–50 ng/kg m.c. dziennie. Doustny fosforan w skojarzeniu z aktywną witaminą D do niedawna stanowił jedyną opcję leczenia XLH.

W 2018 roku EMA dopuściła do obrotu produkt leczniczy Crysvida® (**burosumab**) w leczeniu wnioskowanej populacji. W Europie burosumab jest zarejestrowany w leczeniu XLH u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych. Z kolei FDA zatwierdziła burosumab w leczeniu XLH u chorych pediatrycznych od 6 mies. życia oraz dorosłych.

Burosumab jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem białka), które zostało zaprojektowane w taki sposób, by rozpoznawało białko FGF23 i przyłączało się do niego. Lek

łączy się z białkiem FGF23 i blokuje jego aktywność, co umożliwia nerkom ponowne wchłanianie fosforanów i przywrócenie ich prawidłowego stężenia we krwi.

Najnowszy konsensus ekspertów klinicznych z 2022 roku wskazuje, że leczenie burosumabem należy rozważyć jako **leczenie I linii** u dzieci z XLH w wieku ≥ 1 roku życia (6 mies. w niektórych krajach, np. USA) oraz u młodzieży z radiograficznymi objawami ciężkiej choroby kości [Trombetti 2022]. Wytyczne *Haffner 2019* wskazują na zastosowanie burosumabu u dzieci z XLH ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży z:

- chorobą kości potwierdzoną radiologicznie oraz chorobą oporną na leczenie konwencjonalne lub
- powikłaniami związanymi z leczeniem konwencjonalnym lub
- niezdolnością chorego do przestrzegania zaleceń dot. stosowania konwencjonalnej terapii.

Należy zauważyć, że wytyczne *Haffner 2019* opierają się na przeglądzie systematycznym obejmującym dowody opublikowane do 26 czerwca 2018 r. W związku z tym zalecenia te nie uwzględniają danych z 3 fazy badań dla burosumabu (CL301⁸).

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

⁸ W badaniu *UX023-CL301* z udziałem dzieci i młodzieży 61 chorych w wieku od 1 do 12 lat zrandomizowano do grupy otrzymującej burosumab (n=29) lub do grupy aktywnej kontroli (n=32; fosforany i aktywna postać witaminy D doustnie). W tygodniu 40. obserwowano szybsze gojenie krzywicy w grupie BUR w porównaniu z grupą aktywnej kontroli i ten efekt utrzymywał się do 64. tyg.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X

Organizacja i rok wydania wytycznych	Leczenie	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
Zalecenia leczenia dzieci i młodzieży		
<i>Trombetti 2022</i>	Burosumab	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie burosumabem należy rozważyć jako leczenie I linii u dzieci z XLH w wieku ≥ 1 roku życia (6 mies. w niektórych krajach, np. USA) oraz u młodzieży z objawami ciężkiej choroby kości potwierdzonej radiologicznie; • U dzieci z łagodną postacią choroby, jako terapię I linii sugeruje się rozważenie terapii konwencjonalnej zamiast burosumabu; • Po rozpoczęciu leczenia burosumabem terapię należy kontynuować aż do zamknięcia płytki wzrostu. Należy przeprowadzić interdyscyplinarną ocenę, aby rozważyć kontynuację leczenia burosumabu w wieku dorosłym.
<i>RACGP 2022</i>		<p>Ze względu na wyraźne korzyści obserwowane w badaniach klinicznych zaleca się u wszystkich dzieci z XLH zastosowanie burosumabu. Kryteria kwalifikacji do leczenia burosumabem są zgodne z opisanymi w badaniu klinicznym dla burosumabu [umiarkowana, B].</p> <p>Nie należy podawać burosumabu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym. Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Należy również wykonać badania w kierunku hipofosfatemii [umiarkowana, A].</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać przegląd stomatologiczny. W czasie leczenia należy utrzymywać dobrą higienę jamy ustnej i wykonywać przeglądy stomatologiczne [umiarkowana, A].</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg [umiarkowana, A].</p> <p>Stężenie fosforanów należy oznaczać co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii (po upływie tego czasu co 3 miesiące) oraz po każdym dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie, ponieważ krótsze przedziały czasowe nie pozwalają na ocenę nowej dawki [umiarkowana, A].</p>
<i>BPABG 2020</i>		<p>Rozpoczęcie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić po potwierdzeniu rozpoznania (na podstawie dowodów biochemicznych, radiologicznych i badań genetycznych u chorego lub członka rodziny), pod warunkiem, że chory ma ≥ 1 rok oraz jest w wieku, w którym następuje znaczny wzrost kości: <ul style="list-style-type: none"> • nie należy rozpoczynać leczenia jeśli stężenie fosforanów (mierzone po ≥ 4 godz. na czczo) jest poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku; • nie należy podawać burosumabu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym. Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Leczenie	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania krwi na czczo w celu oceny stężenia fosforanów, PTH i 25(OH)D w surowicy. Należy pobrać próbkę moczu w celu oceny zawartości kreatyniny, fosforanów i wapnia w moczu, na podstawie których można obliczyć TmP/GFR; • w razie potrzeby należy przeprowadzić odpowiednie badania radiologiczne i testy biochemiczne. <p>Dawkowanie i dostosowanie dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana dawka początkowa burosumabu wynosi 0,4 mg/kg masy ciała. Należy monitorować stężenie fosforanów co 2 tyg. przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy również oznaczać 4 tygodnie po każdym dostosowaniu dawki. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg, z możliwością zaokrąglenia do 5 mg. • zwiększenie dawki należy rozważyć po stwierdzeniu, że stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest poniżej normy, określone na podstawie 2 kolejnych pomiarów w czasie 4 tygodni. Dawkę należy zwiększać stopniowo o 0,4 mg/kg do maksymalnie 90 mg lub 2 mg/kg. • dostosowywanie dawki przeprowadza się w celu doprowadzenia poziomu fosforanów w surowicy na czczo do dolnej granicy normy dla danego wieku; • jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo przekracza zakres referencyjny, następną dawkę należy wstrzymać i ponownie ocenić stężenie fosforanów w surowicy w czasie 4 tygodni; • po osiągnięciu stabilnych poziomów fosforanów w surowicy na czczo w okresie zwiększania dawki, okres obserwacji można skrócić do co 3–6 miesięcy, w zależności od potrzeb klinicznych; • jeśli nie osiągnięto odpowiedniego stężenia fosforanów oraz wartości parametrów klinicznych, należy rozważyć leczenie konwencjonalne wg uznania lekarza.
Haffner 2019		<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć leczenie burosumabem u dzieci z XLH ≥ 1 r.ż. oraz u młodzieży, u której trwa wzrost kości w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> • choroba kości potwierdzona radiologicznie oraz choroba oporna na leczenie konwencjonalne lub • powikłania związane z leczeniem konwencjonalnym lub • niezdolność chorego do przestrzegania zaleceń dot. stosowania konwencjonalnej terapii, o ile możliwe jest monitorowanie leczenia [umiarkowana, B]. • Zalecana dawka początkowa burosumabu wynosi 0,4 mg/kg masy ciała, podawana podskórną co 2 tygodnie [umiarkowana, B]. • Jeśli stężenie fosforanów jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku należy stopniowo zwiększać dawkę o 0,4 mg/kg mc. do uzyskania maksymalnej dawki 2,0 mg/kg mc. (dawka maksymalna: 90 mg) [umiarkowana, B]. • Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie [umiarkowana, B]. • W celu wykrycia hiperfosfatemii należy monitorować poziom fosforanów w surowicy na czczo pomiędzy iniekcjami podczas dostosowania dawki, najlepiej do 7-11 dni po ostatnim wstrzyknięciu. Po osiągnięciu stanu ustalonego, który można założyć po 3 mies. stosowania stałej dawki, należy ocenić poziom fosforanów w surowicy na czczo najlepiej bezpośrednio przed iniekcjami, w celu określenia czy dawka nie jest zbyt niska [słaba, B].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Leczenie	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie dawki leku. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki [umiarkowana, B]. • Nie zaleca się stosowania burosumabu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym [umiarkowana, X].
Trombetti 2022		<ul style="list-style-type: none"> • Analogi witaminy D i suplementy fosforanowe mogą być oferowane wszystkim dzieciom z XLH, gdy tylko choroba zostanie rozpoznana; • Początkowe dawki fosforanu elementarnego zawierają się w zakresie 20-60 mg/kg mc. (0,7–2,0 mmol/kg mc.) w 4-6 dawkach podzielonych, w zależności od ciężkości choroby; • Kalcetriol należy podawać w dawce początkowej 20–30 ng/kg mc. na dobę, w 1/2 dawkach, lub alfakalcydol raz na dobę w dawce początkowej 30–50 ng/kg mc. na dobę.
Haffner 2019	Fosfor + aktywna witamina D	<ul style="list-style-type: none"> • U dzieci z XLH z jawnym fenotypem zaleca się leczenie skojarzone tj. doustny fosfor (sole fosforanowe) + aktywna witamina D (kalcetriol lub alfakalcydol) zaraz po ustaleniu rozpoznania [umiarkowana, B]. • Zalecana dawka początkowa fosforu elementarnego u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym wynosi 20–60 mg/kg masy ciała na dobę (0,7–2,0 mmol/kg na dobę). Dawkę należy dostosować zgodnie z poprawą krzywicy, wzrostu, stężenia ALP i PTH [umiarkowana, C]. • Zaleca się przyjmowanie suplementów fosforanowych tak często, jak to możliwe, np. 4–6 razy dziennie u młodych chorych z wysokim poziomem ALP. Częstość można obniżyć do 3–4 razy dziennie po normalizacji ALP [umiarkowana, B]. • Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki suplementów fosforanowych w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej. Należy unikać dawek >80 mg/kg dziennie (w oparciu o fosfor pierwiastkowy), aby zapobiec zaburzeniom żołądkowo-jelitowym i nadczynności przytarczyc. Jeśli wystąpią ww. działania niepożądane, należy dostosować leczenie, zmniejszając dawkę i/lub zwiększając częstość podania [umiarkowana, B]. • Zalecana dawka początkowa kalcetriolu wynosi 20–30 ng/kg masy ciała dziennie lub alfakalcydolu 30–50 ng/kg masy ciała dziennie. Alternatywnie, leczenie można rozpocząć w dawce 0,5 µg kalcetriolu dziennie lub 1 µg alfakalcydolu u chorych w wieku >12 miesięcy, a następnie korygować dawkę na podstawie odpowiedzi klinicznej i biochemicznej [umiarkowana, C]. • Aby zapobiec wapnicy nerek, zaleca się utrzymywanie poziomu kalciurii w normalnym zakresie i unikanie dużych dawek suplementów fosforanowych. Zaleca się również stosowanie środków, które zmniejszają stężenie wapnia w moczu, wydalanie i/lub w razie potrzeby krystalizację, w tym regularne spożywanie wody, podawanie cytrynianu potasu i ograniczanie spożycia sodu [umiarkowana, C]. • W przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z podwyższonym stężeniem PTH leczonych konwencjonalnie należy zwiększyć dawkę substancji czynnej witaminy D i/lub zmniejszyć dawkę doustnych suplementów fosforanowych [umiarkowana, C]; • cynakalcet należy stosować ostrożnie w XLH, ponieważ wiąże się on z ciężkimi działaniami niepożądanymi, a mianowicie hipokalcemią i wydłużeniem odstępu QT [umiarkowana, C].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Leczenie	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się uzupełnienia leczenia natywną witaminą D (cholekalcyferol lub ergokalcyferol) w przypadku niedoboru witaminy D [słaba, C]. Nie zaleca się rutynowej suplementacji wapnia u dzieci z XLH, przy czym należy spożywać dzienną dawkę zapotrzebowania na wapń [słaba, D]. Plany leczenia należy omówić w wielodyscyplinarnym zespole przed operacją. Sugeruje się również, aby suplementacja aktywną witaminą D została zmniejszona lub przerwana, jeśli chory jest unieruchomiony przez długi czas [słaba, D].
<i>Trombetti 2022</i>	Rekombinowany ludzki hormon wzrostu (rhGH)	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rutynowe leczenie rhGH u dzieci z XLH z niskim wzrostem.
<i>Haffner 2019</i>		<ul style="list-style-type: none"> U dzieci z XLH nie zaleca się rutynowego leczenia za pomocą rhGH [słaba, C]. U dzieci z niskim wzrostem można zastosować rhGH, pod warunkiem, że poziomy ALP i PTH są dobrze kontrolowane [słaba, C].
<i>Haffner 2019</i>	Leczenie chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> Planowe leczenie chirurgiczne powinno być wykonywane wyłącznie u dzieci, u których leczenie farmakologiczne było maksymalizowane przez co najmniej 12 miesięcy [umiarkowana, C]. Utrzymująca się deformacja (odchylenie od osi mechanicznej ≥ 2) pomimo zoptymalizowanego leczenia i/lub obecność objawów zaburzających wykonywanie czynności stanowią wskazania do leczenia chirurgicznego [słaba, C]. Wiek dziecka powinien być traktowany jako ważny czynnik w procesie podejmowania decyzji: techniki kierowanego wzrostu zależą od pozostałego potencjału wzrostu dziecka i dlatego muszą być przeprowadzane co najmniej 2-3 lata przed osiągnięciem dojrzałości szkieletu (wiek 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców). Z kolei powikłania związane z osteotomią zmniejszają się, gdy operacja jest wykonywana w późniejszym dzieciństwie lub po osiągnięciu dojrzałości szkieletowej [umiarkowana, C]. W razie potrzeby należy zastosować natychmiastowe leczenie chirurgiczne np. zespolenie złamań [umiarkowana, B]. Po zabiegu chirurgicznym należy regularnie przeprowadzać ocenę kliniczną i czynnościową, w tym radiografię, 12 miesięcy po zabiegu lub wcześniej (jeśli deformacja kości ulega pogorszeniu i/lub istnieją obawy kliniczne). Dalsze oceny powinny następować z przerwami, aż do osiągnięcia dojrzałości szkieletu [umiarkowana, C].

Haffner 2019

Siłę i poziom dowód w wytycznych *Haffner 2019* określono na podstawie jakości dowodów oraz dominacji korzyści nad ryzykiem lub szkody nad korzyścią. Jeśli dowody wskazują na wyraźną korzyść, która nie jest kompensowana przez istotne szkody lub koszty, lub wyraźne szkody nie są kompensowane przez istotne korzyści, zalecenia są silniejsze [AAP 2014, Flynn 2017]. Jakość dowodów została oceniona jako wysoka (A), umiarkowana (B), niska (C), bardzo niska (D) lub nie dotyczy (X). Jakość dowodów określona jako X dotyczy wyjątkowych sytuacji, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych i korzyści lub szkody wyraźnie dominują.

Jakość dowodów zbiorczych	Dominuje korzyść lub szkoda	Korzyść i szkoda zbalansowane
Poziom A Interwencja: poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badanie kliniczne, metaanaliza wyników dotycząca odpowiedniej populacji Określenie jakości: Złoty standard leczenia w rozpatrywanej populacji	Silna rekomendacja	Słaba rekomendacja (korzyść i ryzyko zbalansowane)
Poziom B Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; wyniki z wielu badań obserwacyjnych spójne	Umiarkowana rekomendacja	
Poziom C Pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub znacznymi ograniczeniami	Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości)	
Poziom D Opinia eksperta, opis przypadków, uzasadnienie na podstawie pierwotnych zasad leczenia	Nie można wydać rekomendacji	
Poziom X Wyjątkowe sytuacje, w których walidacja badania nie może być przeprowadzona, korzyści lub szkody wyraźnie dominują	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja	

RACGP 2022

Siła rekomendacji:

1 – silna rekomendacja – dotyczy większości chorych, korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko

2 – słaba rekomendacja - zalecenia powinny być rozważane w zależności od indywidualnych okoliczności, korzyść/ryzyko zrównoważone lub niepewne, dalsze badania mogą zmienić rekomendacje

Poziom dowodów

++++ – dowody wysokiej jakości. Dowody na podstawie badań RCT, badań obserwacyjnych nieobciążonych błędem stroniczości.

+++ – dowody umiarkowanej jakości. Dowody na podstawie badań RCT lub badań obserwacyjnych z niewielkimi ograniczeniami.

++ – dowody niskiej jakości. Dowody pośrednie lub na podstawie badań RCT/badań obserwacyjnych ze znaczącymi ograniczeniami.

+ – dowody bardzo niskiej jakości. Dowody bardzo pośrednie lub na podstawie obserwacji klinicznych.

Stopień rekomendacji wg NHMRC

A – wiarygodne dowody dla praktyki klinicznej

B – wiarygodne dowody dla praktyki klinicznej w większości przypadków

C – dowody wspierają w pewnym stopniu rekomendację, ale należy zachować ostrożność przy jej zastosowaniu

D – dowody niskiej jakości, należy stosować zalecenia z ostrożnością

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Zasadniczym objawem XLH jest hipofosfatemia spowodowana zaburzeniami wchłaniania zwrotnego fosforanów w kanalikach nerkowych. W 1980 roku po raz pierwszy opisano w literaturze korzyści płynące z doustnego podawania fosforanów w połączeniu z aktywnym analogiem witaminy D u chorych z XLH w celu uzupełnienia nerkowej utraty fosforanów. Terapia ta nazywana konwencjonalną pozostaje do dziś podstawowym sposobem leczenia XLH. Zaleca się, aby dzieci z XLH otrzymywały codziennie doustny fosforan w celu zrehabilitowania utraty fosforanów w nerkach. Ponieważ fosforan podawany doustnie jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim i wydalany z moczem w czasie kilku godzin, należy go podawać kilka razy dziennie. Fosforan podawany doustnie jest na ogół źle tolerowany, powodując objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności i bóle brzucha. Zaleca się również, aby dzieci z XLH leczone fosforanami otrzymywały także aktywne analogi witaminy D (alfakalcydol lub kalcytriol), aby przeciwdziałać niedoborowi witaminy D i zapobiegać wtórnej nadczynności przytarczyc [GVD 2021].

Należy zauważyć, że regularne uzupełnianie fosforanu tylko przejściowo zwiększa poziomy fosforu w surowicy, ponieważ po 1,5 godziny poziomy powraca do wartości wyjściowych. Celem konwencjonalnej terapii nie jest trwała normalizacja poziomu fosforanów, ponieważ próba normalizacji fosforanów w surowicy może prowadzić do nadmiernego leczenia fosforanami. Może to zwiększać ryzyko powikłań związanych z leczeniem (tj. wtórnej nadczynności przytarczyc) [GVD 2021].

Leczenie fosforanami i aktywną witaminą D może prowadzić do zmniejszenia fosfatazy alkalicznej, co wskazuje na poprawę zdrowia kości. Okazuje się jednak, że korzyść kliniczna w odniesieniu do zaburzeń szkieletu jest bardzo zróżnicowana u poszczególnych chorych. Niektóre dzieci osiągają poprawę deformacji nóg i wzrostu, podczas gdy inne mają uporczywe deformacje szkieletu i niski wzrost. Wiele dzieci wymaga operacji korekcyjnych z powodu nieprawidłowości szkieletowych oraz wielu zabiegów stomatologicznych [GVD 2021].

Biorąc pod uwagę wyzwanie polegające na określeniu optymalnej dawki terapeutycznej w celu zrównoważenia korzyści i ryzyka podczas leczenia fosforanami, konieczne jest częste monitorowanie chorego. W wielu krajach leczenie XLH u dzieci jest organizowane tak, aby kierował nimi lekarz specjalista, endokrynolog dziecięcy lub nefrolog. Wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu, składającego się z lekarzy specjalistów z innych dziedzin oraz

zawodów pokrewnych jest optymalne w celu zapewnić opieki niezbędnej do zarządzania wieloma powikłaniami związanymi z XLH [GVD 2021].

Podsumowując, leczenie XLH jest znacznie ograniczone. Terapia konwencjonalna nie ma wpływu na patofizjologię choroby, ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, jest źle tolerowana i wymaga ścisłego monitorowania. Korzyści kliniczne wynikające ze standardowego leczenia w dzieciństwie są nieoptymalne, a przy niekontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby postępują w dłuższej perspektywie, prowadząc do ciągłego pogarszania się zaburzeń wielu układów, w szczególności układu mięśniowo-szkieletowego [GVD 2021].

XLH jest chorobą trwającą całe życie, przewlekłą i postępującą. Bez leczenia podstawowej patofizjologii przewlekła hipofosfatemia utrzymuje się przez całe życie. W dzieciństwie choroba charakteryzuje się głównie krzywicą i deformacjami kończyn dolnych. Wygięcie kończyn dolnych pogłębia skrócenie wzrostu spowodowane opóźnionym wzrostem kości długich. Ropnie zębowe oraz nadmierne ubytki są powszechne, występują u małych dzieci i utrzymują się przez całe życie. W wieku dorosłym następuje dalszy postęp choroby prowadzący do przedwczesnego starzenia się i pogorszenia stanu układu mięśniowo-szkieletowego. Charakterystyczne następstwa choroby to pseudozłamania, choroba zwyrodnieniowa stawów, osteofity, entezopatie, zwężenia kręgosłupa, a także ropnie zębowe, utrata słuchu i szumy uszne. Ostatnie badania wskazują, że uporczywy, postępujący charakter XLH może prowadzić do skrócenia czasu przeżycia chorych [GVD 2021].

Z powodu bólu i deformacji kończyn dolnych większość dzieci z XLH ma nieprawidłowy chód i często problemy z wykonywaniem odpowiednich do wieku ruchów fizycznych, takich jak chodzenie, bieganie i skakanie. Może to mieć wpływ na ich ogólne samopoczucie i powodować trudności emocjonalne. Raporty podkreślają, że w okresie dojrzewania obciążenie XLH staje się coraz bardziej złożone i wieloczynnikowe, wraz z rosnącym obciążeniem psychologicznym. Podobnie jak w przypadku klinicznych następstw XLH, obciążenie XLH ewoluuje przez całe dorosłe życie. Większość dorosłych z XLH zgłasza cierpienie z powodu bólu stawów lub kości [GVD 2021].

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

terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.

4. Interwencja – burosumab

Produkt leczniczy Crysvita® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 lutego 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Kyowa Kirin Holdings B.V. Produkt leczniczy Crysvita® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawkach: 10 mg, 20 mg i 30 mg.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Crysvita® otrzymał status **leku sierocego**. EMA definiuje lek jako "sierocy", jeśli jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia zagrażającego życiu lub przewlekłego i poważnie wyniszczającego stanu dotyczącego nie więcej niż 10 000 populacji Unii Europejskiej [GVD 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Crysvita®

Kod ATC⁹	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; Kod ATC: M05BX05.
Działanie leku	Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23 burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D w surowicy.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Crysvita® jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> , XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D (np. kalcytriolu) 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Można rozpocząć lub kontynuować zastępowanie lub uzupełnianie witaminy D (w postaci nieaktywnej) zgodnie z lokalnymi wytycznymi, jednocześnie monitorując stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. W chwili rozpoczęcia leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo powinno być poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku. <u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat:</u> Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg. Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb.

⁹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy również oznaczać 4 tygodnie po każdym dostosowaniu dawki. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo mieści się w zakresie prawidłowym, odpowiednim dla wieku, nie należy zmieniać stosowanej dawki.

Zwiększanie dawki:

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, można stopniowo zwiększać dawkę o 0,4 mg/kg mc. do uzyskania maksymalnej dawki 2,0 mg/kg mc. (dawka maksymalna: 90 mg). Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczać 4 tygodnie po dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie.

Zmniejszanie dawki:

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy na czczo w czasie 4 tygodni. Dla ponownego rozpoczęcia stosowania burosumabu w dawce wynoszącej połowę wcześniej stosowanej dawki, zaokrąglonej w sposób opisany powyżej, niezbędne jest, aby stężenie fosforanów w surowicy na czczo u chorego miało wartość poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku.

Zmiana dawki w wieku 18 lat:

Dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat należy leczyć z zastosowaniem powyższych wytycznych dawkowania. W wieku 18 lat u chorego należy zmienić dawkę i schemat dawkowania na stosowane u osób dorosłych, zgodnie z poniższym opisem.

Dawkowanie u osób dorosłych:

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.

Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczać 2 tygodnie po poprzedniej dawce burosumabu. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy mieści się w granicach normy, należy kontynuować podawanie tej samej dawki.

Zmniejszanie dawki:

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy w czasie 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabu stężenie fosforanów w surowicy chorego musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki początkowej do maksymalnej dawki 40 mg, z dawkowaniem co 4 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy należy ponownie oznaczać 2 tygodnie po dowolnej zmianie dawkowania.

Wszyscy chorzy:

Aby zmniejszyć ryzyko mineralizacji ektopowej, zaleca się dążenie do osiągnięcia stężenia fosforanów w surowicy na czczo mieszczącego się w dolnej części zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku.

Pominięcie dawki:

Jeśli jest to konieczne ze względów praktycznych, produkt leczniczy może być podany do 3 dni przed datą lub po dacie zaplanowanego leczenia. Jeśli chory pominie dawkę, należy jak najszybciej wznowić podawanie burosumabu w przepisanej dawce.

Sposób podawania:

Do podania podskórnego.

Burosumab należy wstrzykiwać w górną część ramienia, brzuch, pośladek lub udo. Maksymalna objętość produktu leczniczego w pojedynczym wstrzyknięciu wynosi 1,5 ml. Jeśli w dniu podania dawki wymagane jest podanie objętości

	<p>przekraczającej 1,5 ml, całkowita objętość produktu leczniczego musi zostać podzielona i podana co najmniej w dwóch różnych miejscach wstrzyknięcia. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i prowadzić szczegółową obserwację miejsca wstrzyknięcia w kierunku wystąpienia objawów możliwych reakcji.</p> <p>W przypadku niektórych chorych może być odpowiednie podawanie samodzielne lub przez opiekuna. Jeśli w najbliższej przyszłości nie są spodziewane zmiany dawki, produkt leczniczy może być podawany przez osobę, która została przeszkolona z technik wstrzykiwania. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie pierwszej dawki po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki powinno zostać przeprowadzone pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Monitorowanie kliniczne chorego, w tym stężenia fosforanów, należy kontynuować zgodnie z zapotrzebowaniem, w sposób opisany poniżej. Szczegółowa „Instrukcja stosowania” przeznaczona dla chorego znajduje się na końcu ulotki dla chorego.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Produkt leczniczy Crysvita® będzie dostępny w ramach Programu Lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych z metabolicznymi chorobami kości.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Identyfikowalność:</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Mineralizacja ektopowa:</u> Obserwowano przypadki mineralizacji ektopowej, objawiającej się wapnicą nerek, u chorych z XLH leczonych doustnie fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D. Należy odstawić te produkty lecznicze na co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia burosumabem.</p> <p><u>Hiperfosfatemia:</u> 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.</p> <p><u>Stężenie parathormonu w surowicy:</u> W czasie leczenia z zastosowaniem burosumabu u niektórych chorych z XLH obserwowano także przypadki wzrostu stężenia parathormonu w surowicy.</p> <p><u>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:</u> 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.</p> <p><u>Nadwrażliwość:</u> W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości konieczne jest przerwanie stosowania burosumabu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia farmakologicznego.</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:</u> 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.</p> <p><u>Ciąża i karmienie piersią:</u> Burosumab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p>

	<p>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.</p> <p><u>Płodność:</u> Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu burosumabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności z zastosowaniem burosumabu.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:</u> Burosumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu burosumabu mogą wystąpić zawroty głowy.</p> <p><u>Działania niepożądane:</u> Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dzieci i młodzieży leczonych w okresie do 64 tygodni w trakcie badań klinicznych były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (56%), kaszel (56%), ból głowy (50%), gorączka (43%), ból kończyny (40%), wymioty (39%), ropień zęba (35%), obniżenie stężenia witaminy D (32%), biegunka (25%), wysypka (24%), nudności (15%), zaparcie (11%), próchnica zębów (11%) i ból mięśni (11%). Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku u osób dorosłych w trakcie badań klinicznych były: ból pleców (23%), ból głowy (21%), zakażenie zęba (19%), zespół niespokojnych nóg (13%), skurcze mięśni (12%), obniżenie stężenia witaminy D (15%) i zawroty głowy (11%).</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych wapińcy nerek, np. za pomocą ultrasonografii nerek, jest zalecane na początku leczenia i co 6 miesięcy przez pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie co roku. Zalecane jest monitorowanie aktywności fosfataz alkalicznych w osoczu, a także stężenia wapnia, parathormonu (PTH) i kreatyniny co 6 miesięcy (co 3 miesiące u dzieci w wieku 1–2 lat) lub zgodnie ze wskazaniami.</p> <p>Proponuje się monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów w moczu co 3 miesiące.</p> <p>Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy na czczo, ze względu na ryzyko hiperfosfatemii.</p> <p>Zalecane jest okresowe przeprowadzanie pomiarów po posiłkowego stężenia fosforanów w surowicy.</p> <p>Zalecane są okresowe pomiary stężenia parathormonu w surowicy.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Crysvita® nie jest obecnie finansowany w Polsce.</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Crysvita®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania burosumabu

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁰ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania burosumabu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Crysvita® wydanych przez zagraniczne organizacje oraz opublikowanych w języku angielskim (nie uwzględniano dokumentów HAS wydanych w języku francuskim oraz G-BA wydanych w języku niemieckim):

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹¹ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NCPE (Krajowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii) – <https://www.ncpe.ie/>;
- NICE (*agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii*) – <https://www.nice.org.uk/>;

¹⁰ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹¹ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 11 rekomendacji *NICE 2018*, *SMC 2020*, *HAS 2019*, *HAS 2021*, *PBAC 2021*, *PBAC 2022a* (marzec), *PBAC 2022b* (maj), *CADTH 2022*, *G-BA 2021*, *G-BA 2021* i *NCPE 2020*, które oceniły zastosowanie produktu leczniczego Crysvita® w leczeniu XLH.

Rekomendacje *NICE 2018*, *SMC 2020*, *HAS 2019*, *PBAC 2021*, *CADTH 2022* i *G-BA 2021* odnosiły się wyłącznie do **populacji pediatrycznej**. Rekomendacje *NICE 2018*, *SMC 2020*, *HAS 2019* i *CADTH 2022* były **pozytywne**. Z kolei w rekomendacji *G-BA 2021*, która ocenia dodatkową korzyść względem określonego komparatora (w tym przypadku odpowiednim komparatorem dla burosumabu określono fosfor z aktywną witaminą D) wskazano na możliwą dodatkową korzyść związaną ze stosowania burosumabu. Z powyżej wymienionych dokumentów rekomendacja *PBAC 2021* dla populacji pediatrycznej była negatywna m.in. ze względu na brak efektywności kosztowej. Należy zauważyć, że Wnioskodawca ponownie złożył wniosek refundacyjny (w marcu oraz maju 2022 roku), który obejmował populację rozszerzoną o chorych dorosłych. Ostatecznie po obniżeniu ceny w maju 2022 roku *PBAC* wydało rekomendację pozytywną dla burosumabu w **leczeniu dzieci i dorosłych**.

Dodatkowo w 2021 roku HAS wydał pozytywną rekomendację dla burosumabu w leczeniu XLH w populacji **pediatrycznej i dorosłych**. Z kolei w 2021 agencja G-BA określiła, że nie można przeprowadzić oceny dodatkowej korzyści burosumabu względem terapii konwencjonalnej w populacji **dorosłych**, ponieważ dowody kliniczne dla tej populacji pochodzą z badania CL303, gdzie chorzy w ramieniu komparatora stosowali placebo.

W 2020 roku NCPE wydał **negatywną** rekomendację dla burosumabu w leczeniu chorych na XLH, bez zawężania populacji wyłącznie do dzieci. Stwierdzono, iż stosowanie burosumabu jest nieefektywne kosztowo, a pozytywną rekomendację można rozważyć w sytuacji obniżenia ceny. W maju 2021 roku HSE zatwierdziła finansowanie burosumabu.

W pozytywnych rekomendacjach dla burosumabu w leczeniu populacji pediatrycznej powoływano się na wyniki z kluczowego badania klinicznego CL301. Na podstawie badania CL301 stwierdzono, że produkt leczniczy CRYSVITA® przynosi korzyści kliniczne. Zwrócono również uwagę na wysoce niezaspokojoną potrzebę leczniczą w rozpatrywanej populacji. W części rekomendacji np. *NICE 2018* wśród ograniczeń wymieniono niepewność

w dowodach klinicznych związaną z brakiem danych dot. młodych ludzi w wieku 13-17 lat. W tym przypadku agencja G-BA biorąc pod uwagę fakt, że przyczyna genetyczna i patofizjologia choroby jest identyczna u dzieci w wieku 1-12 lat oraz u młodzieży w wieku 13--17 lat z otwartymi płytkami wzrostu stwierdziła, że dodatkowa korzyść z leczeniem BUR odnosi się do całej populacji pediatrycznej.

Szczegółowe omówienie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Crysvita® wydanych przez zagraniczne organizacje

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2018	Pozytywna	XLH w populacji pediatrycznej.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży w wieku 13-17 lat, u których występuje wzrost kości. Leczenie można kontynuować do momentu, aż kości przestaną rosnąć.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że burosumab zapewnia krótkoterminowe korzyści kliniczne u dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Oczekuje się dożywotnych korzyści związanych z leczeniem BUR, ponieważ może on zapobiegać nieodwracalnym uszkodzeniom kości, co może prowadzić do redukcji bólu i lepszej jakości życia wraz z wiekiem.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na niepewność w dowodach klinicznych związaną z brakiem danych dot. młodych ludzi w wieku 13-17 lat oraz długoterminowych skutków progresji choroby kości i trwających objawów metabolicznych XLH, na które burosumab nie miałby wpływu.</p> <p>Stwierdzono równocześnie, że burosumab prawdopodobnie zapewni istotną korzyść kliniczną u chorych z XLH.</p> <p>Przedłożone dowody kliniczne pochodziły z 4 badań: CL205, CL201, CL301, CL002.</p> <p>Co więcej, eksperci kliniczni stwierdzili, że ich celem jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia. Opóźnienia w rozpoczęciu leczenia mogą zwiększyć potrzebę operacji korekcyjnych. Komitet przychylił się, że wczesne rozpoczęcie leczenia XLH może być korzystne.</p>
SMC 2020	Pozytywna	XLH w populacji pediatrycznej.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży, u których występuje wzrost kości.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Kluczowe wyniki dla rozpatrywanego wskazania pochodzą z badania CL301. Dodatkowo przedłożono wyniki z badań CL201 i CL205. W badaniu CL301 w 40. tygodniu obserwowano wyższą poprawę w odniesieniu do krzywicy w grupie BUR vs leczenie konwencjonalne. Efekt utrzymywał się do tygodnia 64. Wyższą skuteczność z leczenia BUR vs terapia konwencjonalna odnotowano również dla: częstości występowania RGIC ≥ 2, zmiany stopnia nasilenia krzywicy wg skali RSS, oceny zniekształcenia kończyny dolnej. Ponadto leczenie BUR wiązało się z większą poprawą wzrostu (wysokość stojąca/długość w pozycji leżącej) i zdolności chodzenia (test 6MWT).</p> <p>Ekspertki kliniczni, z którymi konsultował się SMC postrzegają burosumab jako postępowanie terapeutyczne. Chociaż brakuje dowodów długoterminowych, przewidują oni zmniejszenie odległych powikłań XLH. Zgodnie z europejskimi zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej</p>

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>opublikowanymi w maju 2019 r. sugerują, że stosowanie burosumabu byłoby rozważane w populacji: dzieci i młodzież z chorobą oporną na terapię konwencjonalną oraz u chorych niezdolnych do przestrzegania zaleceń lub z powikłaniami po terapii konwencjonalnej.</p> <p>Wśród kluczowych niepewności dotyczących dowodów klinicznych wymieniono m.in.: brak danych długoterminowych, brak danych dot. jak korekcja ubytków kości w dzieciństwie wpłynie na progresję choroby kości w wieku dorosłym, trudności w interpretacji skali efektu w odniesieniu do jakości życia, brak danych dla chorych w wieku 13-17 lat.</p>
HAS 2019	Pozytywna	XLH w populacji pediatrycznej.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży z rosnącym szkieletem, z ciężką postacią choroby oporną na leczenie konwencjonalne lub ciężkimi powikłania.</p> <p>Leczenie powinno się rozpocząć jak najwcześniej i powinno trwać przynajmniej do momentu zakończenia wzrostu.</p> <p>Pozytywna opinia obejmuje zastosowanie leku w warunkach szpitalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Produkt leczniczy CRYSVITA® przynosi wysokie korzyści kliniczne i umiarkowaną kliniczną wartość dodaną (CAV III) w porównaniu z terapią konwencjonalną w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>W rekomendacji omówiono badanie CL301.</p>
HAS 2021	Pozytywna	XLH w populacji pediatrycznej i dorosłych.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkiej postaci XHL opornej na leczenie konwencjonalne oraz w przypadku ciężkich powikłań: <ul style="list-style-type: none"> u młodzieży, u których występuje choroba kości potwierdzona radiologicznie oraz wzrost kości jest zakończony oraz u dorosłych; u dzieci i młodzieży, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym CRYSVITA® w okresie wzrostu kości i u których leczenie należy kontynuować po tym okresie. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego CRYSVITA® jest wysoki. Alternatywne formy leczenia, nie zapewniają optymalnej skuteczności, a ich profil bezpieczeństwa ograniczenia ich zastosowanie u młodzieży z zakończonym wzrostem kości oraz u dorosłych z ciężkimi powikłaniami.</p> <p>Jeśli leczenie jest skuteczne i zostało rozpoczęte w dzieciństwie lub u młodzieży z rosnącym szkieletem, należy kontynuować leczenie po tym okresie.</p>

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Komitet stwierdził, że produkt leczniczy CRYSVITA® wiąże się z niewielką wartością dodaną (CAV IV) w leczeniu młodzieży z potwierdzoną radiologicznie chorobą kości, u których wzrost kości jest zakończony oraz u dorosłych.
PBAC 2021	Negatywna	XLH w populacji pediatrycznej.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia chorych <18. r.ż. z potwierdzonym rozpoznaniem XLH odnotowanym w dokumentacji medycznej.</p> <p>PBAC nie rekomenduje burosumabu ze względu na ograniczenia dowodów klinicznych. Ponadto PBAC uznał, że ICER jest wysoki i prawdopodobnie niedoszacowany, a szacunki finansowe są wysoce niepewne.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne leczenie XLH oraz że obecny standard opieki nie jest optymalny. PBAC zwrócił uwagę na silne poparcie chorych dla burosumabu wynikające z szeregu korzyści, w tym łatwością podawania w porównaniu z obecnie dostępnymi terapiami, skutecznością leczenia, tolerancją leczenia i poprawą jakości życia.</p> <p>Wśród ograniczeń wymieniono następujące aspekty m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteria włączenia do leczenia obejmują rozpoznanie XHL odnotowane w dokumentacji medycznej, brak klinicznych kryteriów XLH np. poziomu fosforanów w surowicy i radiologicznych dowodów krzywicy, a także potwierdzenia wariantu patogennego PHEX; • wykluczenie wyników z badania KRN23-003 (Wnioskodawca wykluczył badanie, ponieważ chorzy samodzielnie aplikowali lek); • badania obejmowały chorych w wieku 1-12 lat, • częstość występowania AE o 3-4 stopniu nasilenia była zbliżona w grupie BUR i terapii konwencjonalnej. <p>Granica wieku została wybrana zamiast kryterium bardziej ukierunkowanego klinicznie tj. zamknięcie chrząstek wzrostowych. Wnioskodawca uzasadnił, że granica wieku jest wystarczająca, aby umożliwić dostęp do leczenia chorym o zmiennym potencjale wzrostu.</p>
PBAC 2022a	Negatywna	XLH w populacji pediatrycznej i dorosłych.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia chorych <18. r.ż. oraz dorosłych z potwierdzonym rozpoznaniem XLH za pomocą kryteriów genetycznych i/lub klinicznych/laboratoryjnych.</p> <p>Rekomendacja ta została wydana w oparciu o ponowne złożenie wniosku dla burosumabu. Wnioskodawca podjął odpowiedź na kwestie poruszone w rekomendacji PBAC z marca 2021.</p> <p>PBAC zwrócił uwagę na istnienie znacznej potrzeby klinicznej oraz silne wsparcie konsumentów dot. leczenia XLH. PBAC stwierdził jednak, że ICER jest niedopuszczalnie wysoki przy proponowanej cenie. Uznano, że porozumienie dotyczące podziału ryzyka (RSA) jest potrzebne, aby rozwiązać istotne wątpliwości dotyczące szacunków finansowych, w tym skutków związanych ze stosowaniem wyższych dawek.</p>

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
PBAC 2022b	Pozytywna	XLH w populacji pediatrycznej i dorosłych.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia chorych <18. r.ż. oraz dorosłych z potwierdzonym rozpoznaniem XLH za pomocą kryteriów genetycznych i/lub klinicznych/laboratoryjnych.</p> <p>Wnioskodawca obniżył cenę leku.</p> <p>PBAC uznał, że wskaźnik ICER zarówno dla populacji pediatrycznej, jak i dla dorosłych są akceptowalne dla proponowanej ceny oraz że podział ryzyka jest odpowiedni do zarządzania ryzykiem związanym z niepewnością dotyczącą szacowanego wpływu finansowania leku.</p>
CADTH 2022	Pozytywna	XLH w populacji pediatrycznej.	<p><u>Warunki rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dzieci ≥ 1 r.ż., u których nie nastąpiło zamknięcie chrząstki nasadowej oraz mają: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. następujące cechy kliniczne zgodne z XLH: <ol style="list-style-type: none"> 1.1.1. hipofosfatemia na czczo oraz 1.1.2. prawidłowa czynność nerek (zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy na czczo poniżej górnej granicy normy skorygowanej względem wieku), oraz 1.2. krzywicę potwierdzoną radiologicznie za pomocą całkowitego wyniku wg skali RSS ≥ 2 oraz 1.3. potwierdzona obecność wariantu genu PHEX u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny, z którym związane jest dziedziczenie sprzężone z chromosomem X. <p><u>Kryteria odnowienia leczenia</u></p> <p>Chorych należy oceniać co roku. Leczenie burosumabem można kontynuować, dopóki nie są spełnione kryteria zakończenia leczenia.</p> <p><u>Zakończenie leczenia</u></p> <p>Korzyść w populacji dorosłych nie jest pewna. Nie porównano BUR z terapią konwencjonalną.</p> <p><u>Kryteria przerwanie leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych pediatrycznych, u których nie nastąpiło zamknięcie chrząstki nasadowej, należy przerwać leczenie, jeśli: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. nie nastąpiła poprawa w całkowitego wyniku RSS w 12 mies. względem wartości początkowych (momentu rozpoczęcia leczenia) lub 1.2. Wynik RSS osiągnięty po 12 mies. nie utrzymał się. 2. U młodzieży lub dorosłych, którzy rozpoczęli stosowanie burosumabu w oparciu o wyżej wymienione kryteria w wieku pediatrycznym, należy przerwać leczenie, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nadczynność przytarczyc, wapnica nerek lub objawy złamania lub pseudo złamania na podstawie oceny radiograficznej. <p>Rekomendację wydano w oparciu o wyniki badań CL301, CL303.</p>

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>Komitet ekspertów do spraw leków (CDEC) przyznał, że istnieje niezaspokojona potrzeba leczenia XLH i że burosumab jest pierwszym, zatwierdzonym lekiem ukierunkowanym na podstawową patofizjologię nadmiaru FGF23 w XLH.</p> <p>Na podstawie analizy modelu kosztów użyteczności stwierdzono małe prawdopodobieństwo, że burosumab będzie opłacalny przy zaproponowanej cenie. Wyniki dla dorosłych były niepewne ze względu na brak odpowiednich danych klinicznych. CADTH stwierdził, że wymagane jest obniżenie ceny.</p>
G-BA 2022	Ocena dodatkowej korzyści	XLH w populacji pediatrycznej.	<p>W dokumencie przedstawiono ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania BUR względem terapii konwencjonalnej (fosfor w skojarzeniu z aktywną witaminą D) w populacji pediatrycznej. Stwierdzono, że jest możliwa dodatkowa korzyść ze stosowania BUR. Korzyść ta jest niemierzalna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ocenę przeprowadzono na podstawie badania CL301. Oprócz pierwszorzędowego punktu końcowego, zebrano punkty końcowe dot. umieralności, zachorowalności, jakości życia i zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W badaniu nie wystąpił żaden zgon.</p> <p>Istotną statystycznie wyższą skuteczność z leczenia BUR vs komparator odnotowano dla zdolności chodzenia (test 6MWT). Dla oceny wzrostu (wskaźnik Z-score) również stwierdzono istotną statystycznie wyższą korzyść w grupie BUR vs komparator, przy czym istotność kliniczna tego wyniku nie jest jasna z powodu wielkości różnicy między grupami.</p> <p>Dla punktów końcowych takich jak: oczekiwany dystans wg 6MWT, ból, sprawność fizyczna i zmęczenie wg PROMIS, natężenie bólu wg FPS-R, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.</p> <p>W badaniu CL301 nie przedstawiono żadnych użytecznych danych dotyczących jakości życia.</p> <p>W ogólnej ocenie stwierdzono brak istotnych zalet i wad burosumabu w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że przyczyna genetyczna i patofizjologia choroby jest identyczna u dzieci w wieku 1-12 lat oraz u młodzieży w wieku 13-17 lat z otwartymi płytkami wzrostu, dodatkowa korzyść odnosi się do całej populacji pediatrycznej.</p>
G-BA 2021	Ocena dodatkowej korzyści	XLH w populacji dorosłych.	<p>W dokumencie przedstawiono ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania BUR względem terapii konwencjonalnej (fosfor w skojarzeniu z aktywną witaminą D) w populacji dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Wnioskodawca przedłożył wyniki badania CL303. Na podstawie badania CL303 nie można przeprowadzić oceny dodatkowej korzyści ze względu na nieodpowiedni komparator (PLC).
NCPE 2020	Negatywna ¹²	XLH w populacji pediatrycznej (≥ 1 r.ż.) i dorosłych.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia chorych na XLH.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pomimo porównywalnej lub wyższej skuteczności BUR w stosunku do innych metod leczenia XLH nie rekomenduje się jego finansowania ze względu na brak efektywności kosztowej. Stwierdzono, iż cena BUR jest zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH, w związku z czym BUR ma bardzo niski stosunek jakości do ceny. Możliwe jest uzyskanie pozytywnej rekomendacji w sytuacji obniżenia ceny BUR.</p> <p>Rekomendację wydano w oparciu o wyniki badań dla różnych populacji chorych: CL301, CL201, CL205, CL002 oraz badania z historyczną grupą kontrolną w Wielkiej Brytanii.</p> <p>W maju 2021 r. HSE zatwierdziła finansowanie BUR.</p>

¹² Mimo negatywnej rekomendacji NCPE, w maju 2021 roku HSE zatwierdziła finansowanie burosumabu.

5. Komparatory

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną opcją leczenia dzieci z XLH obok burosumabu jest **leczenie konwencjonalne**, które składa się z terapii skojarzonej doustnym fosforem z aktywną witaminą D. W związku z powyższym komparatorem dla burosumabu powinna być:

- **terapia konwencjonalna** (doustny fosfor + witamina D).

5.2. Terapia konwencjonalna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe zestawienie przeprowadzonych wyliczeń oraz analizę scenariuszy przedstawiono w Analizie Ekonomicznej w Rozdziale 6.1.2.

5.2.1. Mechanizm działania

Terapia konwencjonalna ma na celu uzupełnienie fosforanów za pomocą doustnej suplementacji fosforanami oraz witaminy D.

Doustny fosforan jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim i wydalany z moczem w czasie kilku godzin, dlatego należy go podawać kilka razy dziennie. Poziom fosforanów w surowicy powraca do poziomu wyjściowego w czasie 1,5 godziny, co oznacza, że terapia doustnymi fosforanami powoduje jedynie przejściową poprawę poziomu fosforu. Szybkie wchłanianie oznacza, że chorzy mogą mieć niski poziom fosforanów w nocy, chyba że zostanie podana dawka nocna. Trwała normalizacja stężenia fosforanów w surowicy nie jest osiągalnym celem terapeutycznym, ponieważ podawanie większych dawek w celu normalizacji stężenia fosforanów w surowicy może prowadzić do nadmiernego leczenia i zwiększać ryzyko powikłań związanych z leczeniem, takich jak nadczynność przytarczyc. W związku z powyższym terapia konwencjonalna nie koryguje utraty fosforanów [GVD 2021].

Terapia konwencjonalna nie jest optymalna, ponieważ nie jest specyficznie ukierunkowana na patofizjologię choroby i nie pozwala osiągnąć prawidłowej homeostazy fosforanów, co jest ważnym celem uniknięcia długotrwałych chorób związanych z hipofosfatemią [GVD 2021].

Na poziomie histologicznym kości wykazano, że TK zmniejsza ilość niezmineralizowanego osteoidu i zwiększa mineralizację kości trzonu przedramienia, ale nie normalizuje całkowicie mineralizacji kości. Wydaje się również, że konwencjonalna terapia nie prowadzi do mineralizacji zmian okostnej, co wydaje się być spowodowane nadmiarem FGF23 w osteocytach, a nie hipofosfatemią [GVD 2021].

Aktywna witamina D (kalcytriol lub alfakalcydol) jest podawana razem z doustnymi fosforanami w celu przeciwdziałania niedoborom kalcytriolu, zapobieganiu wtórnej nadczynności przytarczyc i zwiększeniu wchłaniania fosforanów z jelit [Trombetti 2022].

5.2.2. Profil bezpieczeństwa

Leczenie fosforanami i witaminą D wiąże się z licznymi powikłaniami, w tym objawami ze strony układu pokarmowego, hipokaliemią, nadczynnością przytarczyc, hiperkalcemią, hiperkalciurią, wapnicą nerek, kamicą nerkową i zwapnieniami pozamacicznymi [GVD 2021].

Dawka fosforanu jest często ograniczona obecnością objawów żołądkowo-jelitowych. Nadmierne leczenie doustnymi fosforanami może również powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha i biegunka [GVD 2021].

Duże dawki doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D mogą powodować następujące konsekwencje zdrowotne: zwiększoną częstością hiperkalciurii oraz hiperkalcemii i wapnicy nerek u dzieci. Większość przypadków wapnicy nerek jest łagodna, ale czasami u chorych rozwija się przewlekła choroba nerek (CKD), której częstość występowania jest niepewna, chociaż progresja do schyłkowej niewydolności nerek jest rzadka. Nadciśnienie tętnicze zgłaszano u jednej trzeciej chorych z XLH, co może częściowo wiązać się z wapnicą nerek i przewlekłą chorobą nerek [GVD 2021].

Nadczynność przytarczyc w XLH jest procesem złożonym. Prawie połowa dzieci wcześniej nieleczonych ma podwyższone stężenie PTH147 w surowicy, które często ulega redukcji po rozpoczęciu przyjmowania aktywnej witaminy D. Doustne suplementy fosforanów są związane z rozwojem wtórnej i trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc (tj. nadczynności przytarczyc z hiperkalcemią). Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc występuje rzadziej niż wtórna nadczynność przytarczyc, ale jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem, które może prowadzić do ciężkiej resorpcji kości, wapnicy nerek i niewydolności nerek. Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc może również wymagać interwencji chirurgicznej w celu kontrolowania hiperkalcemii [GVD 2021].

5.2.3. Monitorowanie

W czasie stosowania TK chory jest regularnie i często monitorowany. Pobieraniem próbek laboratoryjnych jest konieczne, aby zoptymalizować leczenie i zrównoważyć korzyści i ryzyko związane z terapią:

- leczenie wymaga częstego monitorowania stężenia fosfatazy alkalicznej i fosforanów w surowicy.

-
- zmiany wielkości ciała, tempa wzrostu i mineralizacji kośćca wymagają regularnego monitorowania i okresowego dostosowywania dawki.
 - konieczne jest dokładne monitorowanie stężenia wapnia w osoczu, hormonu przytarczyc (PTH), kreatyniny i wydalania wapnia z moczem w ciągu 24 godzin, aby zapobiec wtórnej lub trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc wywołanej przedawkowaniem fosforanów i hiperkalciurii z wapnicą nerek i niewydolnością nerek, wynikającej z nadmiernego leczenia metabolitem witaminy D [GVD 2021].
-

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

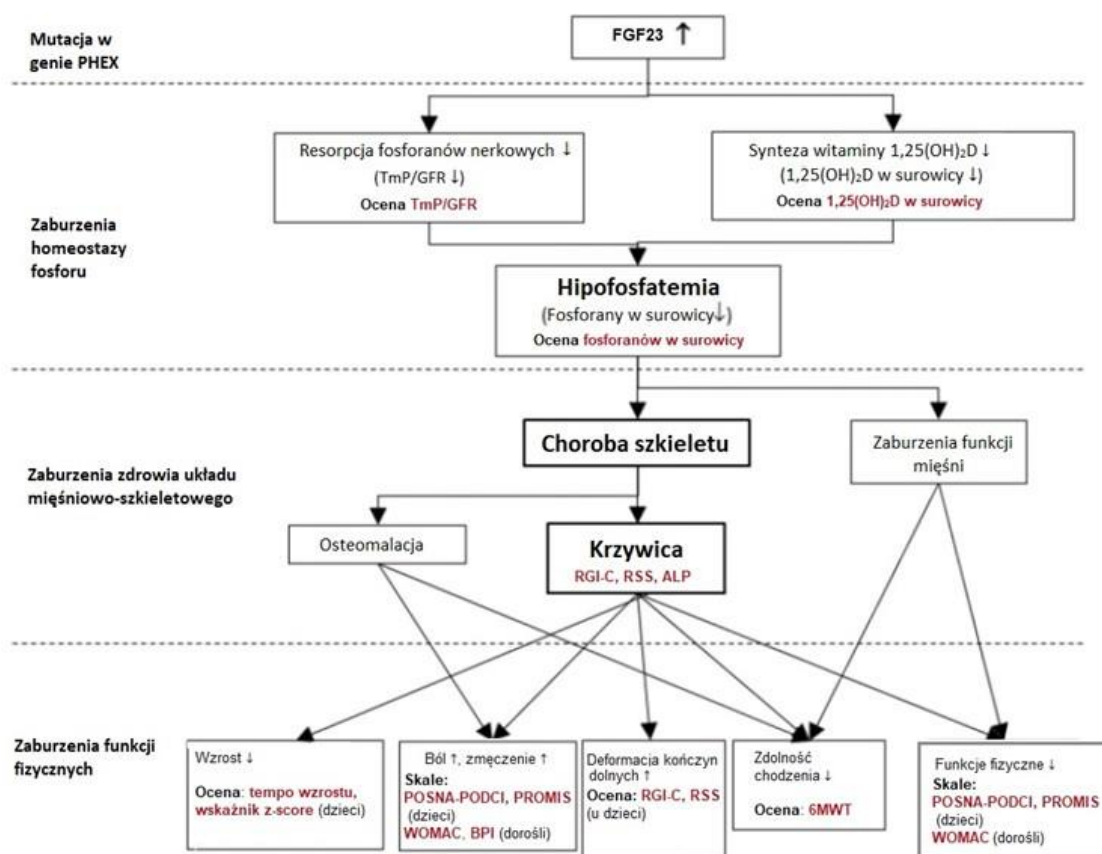
Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH) jest chorobą dziedziczną, charakteryzującą się wysokim poziomem krążącego FGF23, prowadzącego do nadmiernego wydalania fosforanów z moczem.

Poniższy rysunek przedstawia wpływ choroby na różne parametry oraz punkty końcowe, oceniane u dzieci w XLH.

Rysunek 4.
Charakterystyka wraz z powiązаныmi punktami końcowymi



Zaburzenia homeostazy fosforanów

Przewlekła hipofosfatemia doświadczana przez chorych z XLH prowadzi do dwóch głównych patologicznych cech XLH w kościach, tj. krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych. W związku z tym jednym z celów terapii jest podwyższenie stężenia fosforanu w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych. Przy określeniu hipofosfatemii należy odnieść wyniki do wartości referencyjnych dopasowanych do wieku. Zgodnie z wytycznymi należy również ocenić 4 ważne hormony regulujące metabolizm fosforanów, tj.: FGF23, PTH, 25(OH)D i 1,25(OH)₂D [Trombetti 2022].

U chorych z XLH reabsorpcja fosforanów w nerkach jest zaburzona z powodu nadmiaru FGF23. Wskaźnik TmP/GFR jest miarą reabsorpcji fosforanów w nerkach tj. pierwotnego mechanizmu, za pomocą którego FGF23 reguluje homeostazę fosforanów oraz jest obliczany jako stosunek frakcyjnej absorpcji fosforanu w stosunku do estymowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Wskaźnik ten pozwala na ocenę stopnia, w jakim fosforan jest ponownie wchłaniany w stosunku do ilości filtratu kłębuszkowego [EMA 2020].

W przypadku niedostatecznego leczenia krzywicy i osteomalacji kości poziom ALP jest podwyższony, a stężenie wapnia w moczu jest zwykle niskie, dlatego wytyczne kliniczne zalecają również monitorowanie stężenia ALP (całkowite stężenie ALP w surowicy u dzieci i BAP u dorosłych) oraz monitorowanie wapnia w próbkach krwi [Trombetti 2022].

Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i ich wpływ na funkcjonowanie chorego

Chorzy z XLH charakteryzują się różnym spektrum nasilenia krzywicy związanym z różnym stopniem zaburzeń metabolicznych fosforu oraz stopniem wcześniejszego leczenia. W celu określenia spektrum nieprawidłowości związanych z krzywicą u dzieci stosuje się ocenę radiologiczną opartą na 2 różnych skalach tj. RGI-C oraz RSS. Skale RGI-C i RSS są istotnie skorelowane z klinicznymi cechami hipofosfatemii oraz są uznawane za odpowiednie narzędzie do wykazania skuteczności klinicznej u dzieci z XLH [CADTH 2020]. Deformacja kończyć u dzieci przyczynia się również do zmniejsza tempa wzrostu, dlatego zaleca się również monitorowanie szybkości wzrostu u dzieci [Haffner 2019]. Zmiany patologiczne w XLH w obrębie mięśni prowadzą również do powikłań takich jak: osłabienie, ból i sztywność mięśni. W związku z powyższym wytyczne kliniczne zalecają ocenę zdolności chodzenia, ocenę bólu, sztywności oraz funkcji fizycznych [Trombetti 2022].

Jakość życia

Literatura dotycząca ogólnych wskaźników jakości życia związanych ze zdrowiem (HRQoL) potwierdza istotny wpływ choroby na jakość życia u dzieci i młodzieży z XLH [Skrinar 2019, Tucker 2018, Padidela 2021], dlatego istotnym jest również pomiar jakości życia chorych z zastosowaniem odpowiednich skali dla dzieci i dorosłych.

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Crysvita® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

1. Punkty końcowe oceniane w populacji **dzieci**:
 - ocena krzywicy (wg RSS lub RCG-I);
 - ocena wzrostu;
 - homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, witaminy 1,25(OH)₂D, 25(OH)D);
 - metabolizm kości (ALP u dzieci oraz BALP u dorosłych);
 - czynność nerek (TmP/GFR);

- markery tworzenia i resorpcji kości (P1NP, CTx);
- złamania i pseudozłamania;
- mobilność;
- utrata zębów i ropnie zębowe;
- jakość życia;
- ocena bólu, zmęczenia;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego.

W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Crysvita®, wnioskowanego programu lekowego i wytycznych =, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres..

Tabela 10.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH, ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i>) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych. Szczegółowy opis populacji wnioskowanej opisano w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia; populacja azjatycka
Interwencja	Burosumab <u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat</u> Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia lub zmiany dawki zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Lecniczego Crysvita</i> .	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹⁴	Terapia konwencjonalna (TK): fosfor + aktywna witamina D (kalcytriol lub alfakalcydol) Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (Rozdział 5.2.).	Niezgodny z założeniami.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • ocena krzywicy (wg RSS lub RCG-I); • ocena wzrostu; • homeostaza fosforanów (stężenie fosforu, witaminy 1,25(OH)₂D, 25(OH)D); • metabolizm kości (ALP); • czynność nerek (TmP/GFR); • markery tworzenia i resorpcji kości (P1NP, CTx); • złamania i pseudozłamania; • mobilność; • utrata zębów i ropnie zębowe; • jakość życia; 	

¹⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ocena bólu, zmęczenia; profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, analizy post-hoc, badania nierandomizowane eskalacji dawki; opis przypadku dzieci <13 r.ż.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁵).	
	Opisy przypadków jeśli będą zawierały dane dla chorych w wieku 13-17. <u>Komentarz:</u> Wstępna analiza badań rejestracyjnych dla burosumabu wskazuje na ograniczone dowody w populacji w wieku 13-17 lat. W związku z powyższym w celu uzupełnienia danych dla tej populacji włączano opisy lub serie przypadków dot. chorych w wieku 13-17 lat	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. <u>Komentarz:</u> Za wyjątkiem badań, w których przedstawiono opis przypadku chorego w wieku 13-17.	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2019 rok, o ile będą zawierały dane <u>dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.</u>	Inna niż wymieniona.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
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.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

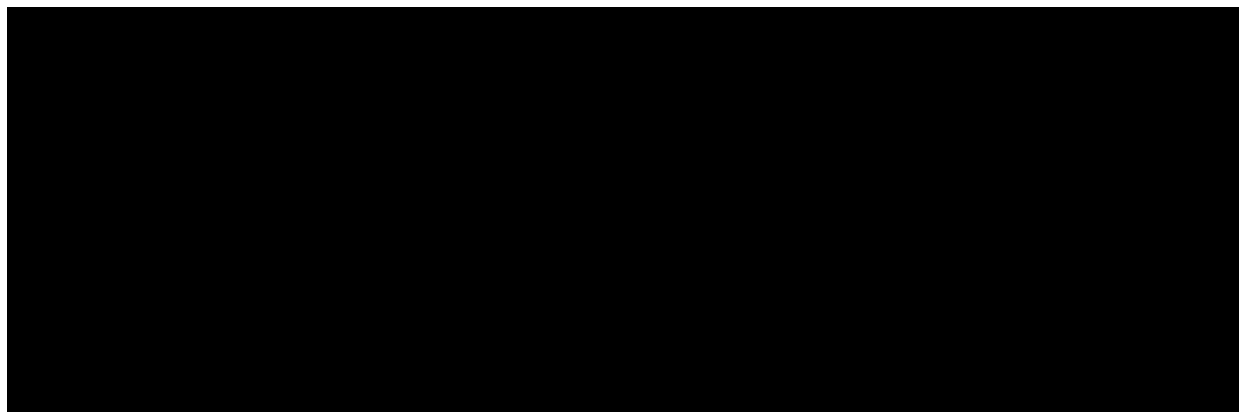
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 11.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 1
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Załączniki



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

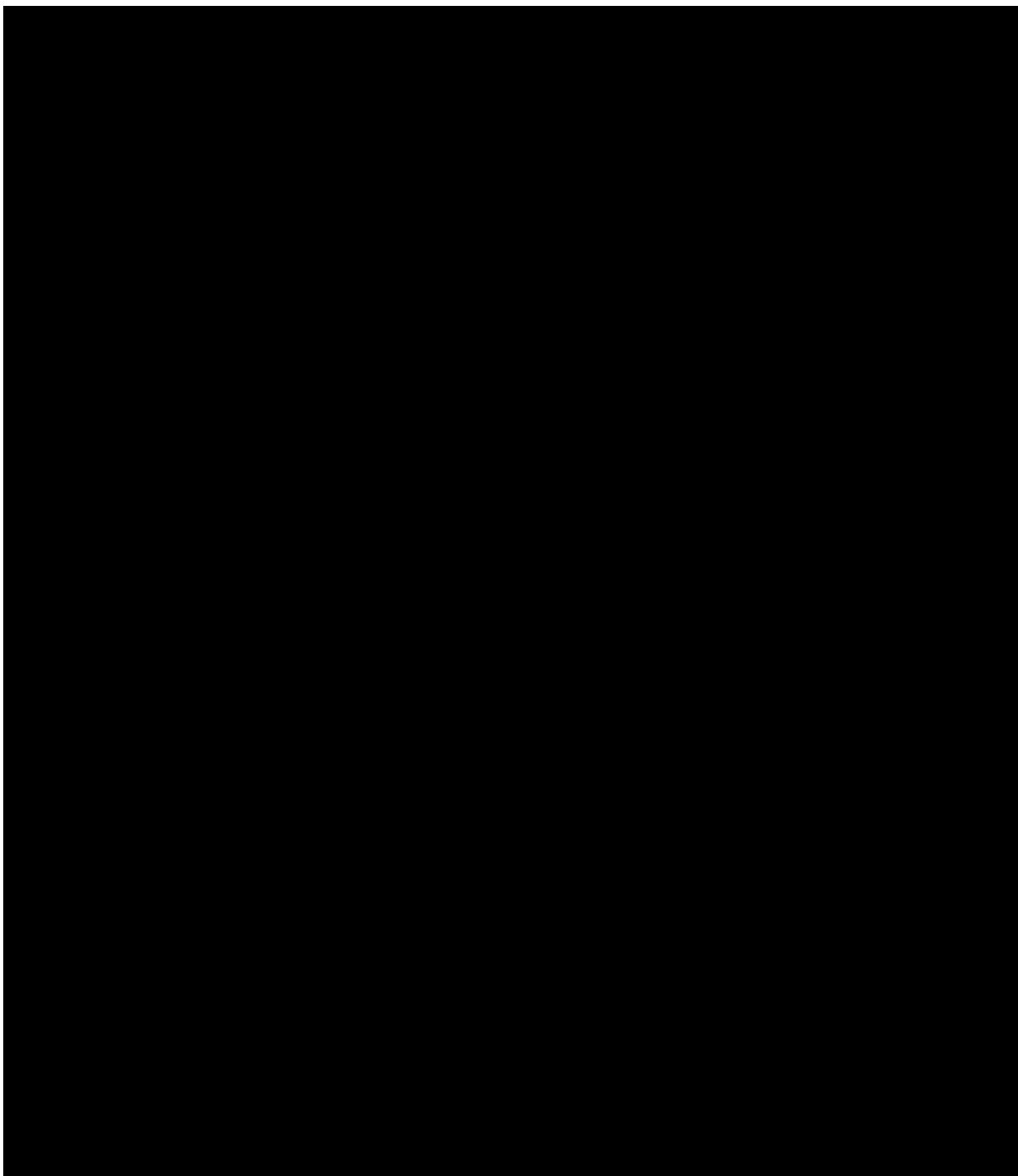
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



_____)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

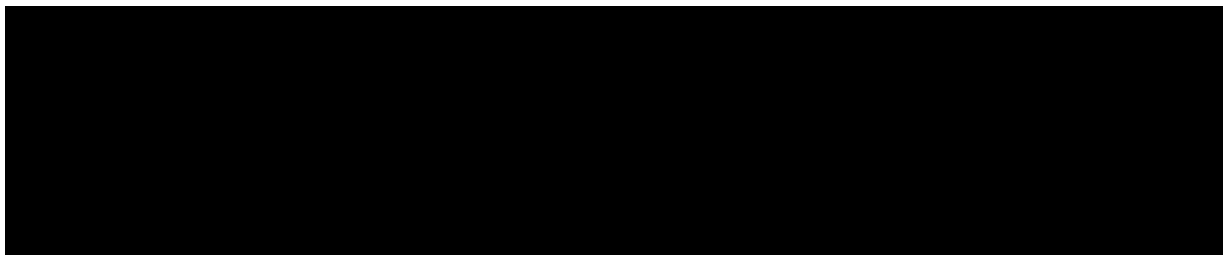
[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

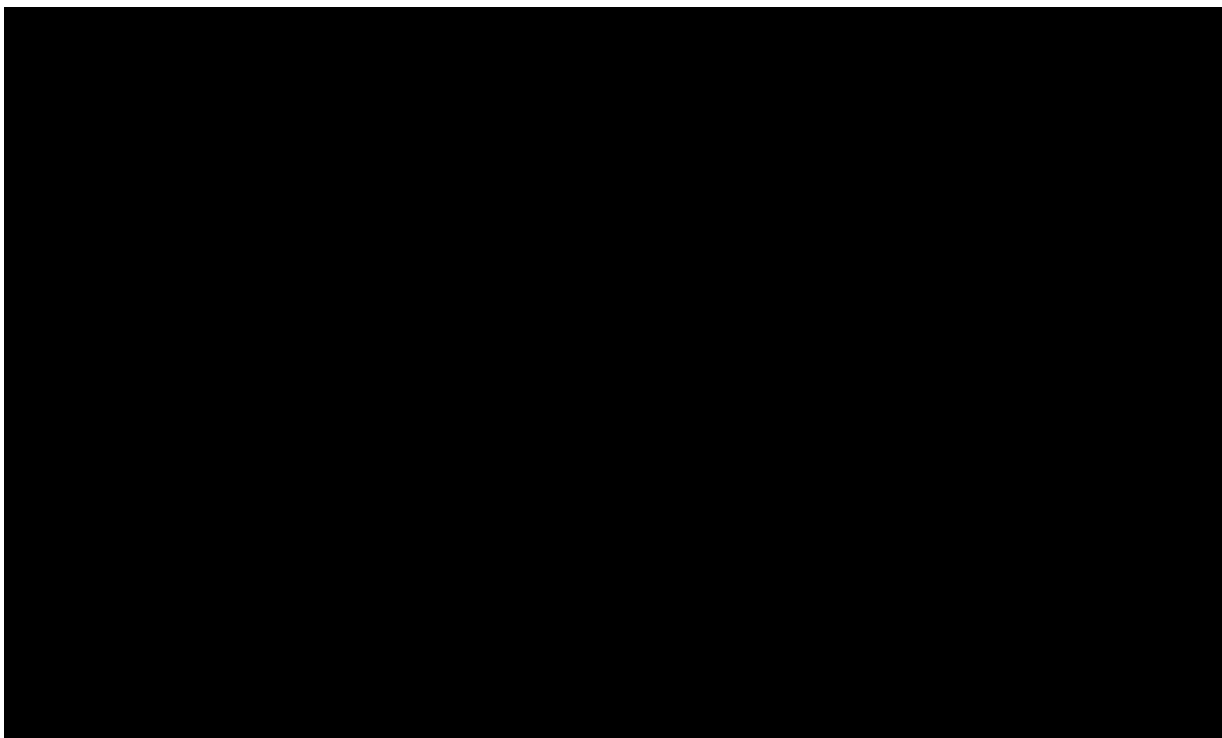
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

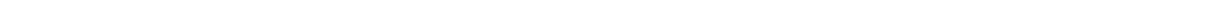
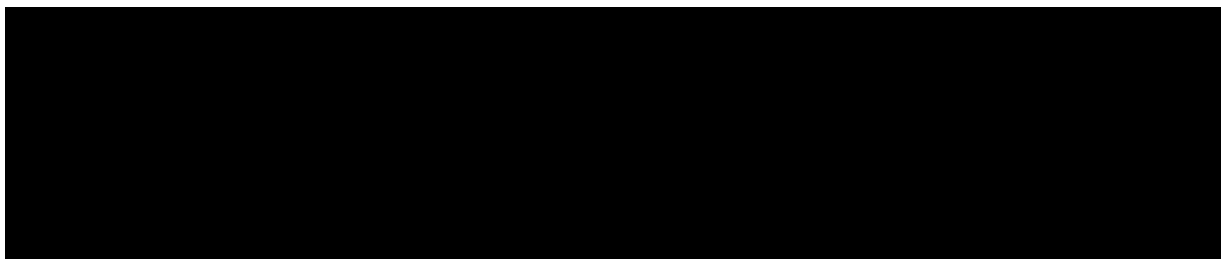
[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

9. Spis tabel

Tabela 1 Główne działania i wpływ FGF23 na homeostazę fosforanów	16
Tabela 2 Wstępna ocena powszechnych i rzadkich powikłań związanych z XLH	19
Tabela 3 Wstępna ocena powszechnych i rzadkich powikłań związanych z XLH [<i>Trombetti</i> 2022]	24
Tabela 4 Liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10: E83.3 w latach 2015-2020 w Polsce [NFZ]	28
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X.....	34
Tabela 6. Leczenie konwencjonalne stosowane w XLH stosowane u dzieci i młodzieży	39
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Crysvita®	43
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Crysvita® wydanych przez zagraniczne organizacje	50
Tabela 9. Dawkowanie terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie	57
Tabela 10. Schemat PICOS.....	68
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	71

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Równowaga fosforanowa u zdrowych osób.....	15
Rysunek 2. Wpływ zwiększonego poziomu FGF23 na równowagę fosforanową.....	17
Rysunek 3. Wieloukładowe działanie XLH, stanu charakteryzującego się przewlekłą hipofosfatemią	21
Rysunek 4. Charakterystyka wraz z powiązаныmi punktami końcowymi	63

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAP 2014	American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. <i>Pediatrics</i> . 2004 Sep;114(3):874-7.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
BIA Crysvita®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Crysvita®
Beck-Nielsen 2009	Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009;160(3):491-497.
Beck-Nielsen 2019	Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2019;14(1):58..
Bergwitz 2010	Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. <i>Annu Rev Med</i> . 2010;61:91-104.
Carpenter 2011	Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. <i>J Bone Miner Res</i> . 2011;26(7):1381-1388.
Che 2016	Che HH, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2016;174(3):325-333
ChPL Crysvita®	Charakterystyka produktu leczniczego Crysvita® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.11.2022 r.)
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report Crysvita®, EMA/423776/2020 (data dostępu: 17.11.2022 r.)
Flynn 2017	Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM i in.; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. <i>Pediatrics</i> . 2017 Sep;140(3):e20171904.
Statystyki GdziePoLek	Statystyki ze strony: https://www.gdziepolek.pl/ (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Glorieux 2022	Glorieux FH., Bonewald LF., Harvey NC., van der Meulen MCH., Potential influences on optimizing long-term musculoskeletal health in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2022) 17:30.
González-Lamuño 2022	González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI i in., Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2022 Aug 12;159(3):152.e1-152.e12.
GVD 2021	Crysvita® (burosumab) for the treatment of X-linked hypophosphataemia (XLH), Global Value Dossier 2021
Hawley 2019	Hawley S, Shaw N, Delmestri A, et al. Prevalence and mortality of individuals with X-linked hypophosphataemia: a United Kingdom real world data analysis. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> . Published online November 2019 https://doi.org/10.1210/clinem/dgz203 . 2019.
Hernando 2018	Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and Regulation of Intestinal Phosphate Absorption. <i>Compr Physiol</i> . 2018;8(3):1065-1090.

Referencja	Opis bibliograficzny
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 21.10.2022 r.)
Huang 2013	Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. <i>Bone Res.</i> 2013;1(2):120-132.
IOM US 1997	Institute of Medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington (DC): National Academies Press (US); https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45194/?report=reader 1997 (data dostępu: 17.11.2022 r.)
Jacquillet 2019	Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). <i>Pflugers Arch.</i> 2019;471(1):83-98.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Toml.pdf (data dostępu: 28.10.2022 r.)
Lang 2018	Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stourmaras C, Wagner CA, Föller M. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. <i>Kidney Blood Press Res.</i> 2018;43(6):1742-1748.
Laurent 2021	Laurent MR, De Schepper J, Trouet D i in., Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2021 Mar 19;12:641543.
Linglart 2014	Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. <i>Journal of Bone and Mineral Research.</i> 2011;26:1381-1388
Lo 2020	Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. <i>Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study.</i> <i>Qual Life Res.</i> 2020 Jul;29(7):1883-1893
Lumen 2019	Rice University. Lumen Learning. Chapter 7. Muscle fiber contraction and relaxation. License Terms: Download for free. 2019; https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/bone-growth-and-development/ (data dostępu 26.09.2022 r.)
Martin 2012	Martin A, Quarles LD. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2012;728:65-83.
NFZ	https://dane.gov.pl/pl/dataset/2557,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadcz (data dostępu: 18.10.2022 r.)
One-Alfa 2022	AOTMiT, <i>One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.</i> https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/106/RPT/106_OT.4211.20.2022_One-Alfa_15032023_REOPTR.pdf (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Orpha	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL (data dostępu: 28.09.2022 r.)
Padidela 2021	Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, et al. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2021.
Pettifor 2008	Pettifor JM. What's new in hypophosphataemic rickets? <i>Eur J Pediatr.</i> 2008;167(5):493-499.
Rafaelsen 2016	Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. <i>European Journal of Endocrinology.</i> 2016;174(2):125-136.

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Rozporządzenie MZ 2021</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skrinar 2019	Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. <i>J Endocr Soc.</i> 2019;3(7):1321-1334.
Theodore-Okłota 2018	Theodore-Okłota C, Bonner N, Spencer H, Arbuckle R, Chen CY, Skrinar A. Qualitative Research to Explore the Patient Experience of X-Linked Hypophosphatemia and Evaluate the Suitability of the BPI-SF and WOMAC(R) as Clinical Trial End Points. <i>Value Health.</i> 2018;21(8):973-983.
Tucker 2018	Tucker I, Burren C, J B. Successes and challenges around cohorting introduction of Burosumab in clinical treatment of X-linked hypophosphataemia (XLH). <i>Endocrine Abstracts</i> 2018 https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0058/ea0058oc5.6 (data dostępu: 17.11.2022 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
XLH Link 2019	XLH Link. Support for Children with XLH. 2019; https://xlhlink.com/pat/support-for-children-with-xlh/ (data dostępu: 29.09.2022 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE	
<i>BPABG 2020</i>	Padidela R, Cheung MS, Saraff V i in., Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. <i>Endocr Connect.</i> 2020 Oct;9(10):1051-1056.
<i>Haffner 2019</i>	Haffner D, Emma F, Eastwood DM i in., Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2019 Jul;15(7):435-455.
<i>RACGP 2022</i>	Sandy JL, Simm PJ, Biggin A i in., Clinical practice guidelines for paediatric X-linked hypophosphataemia in the era of burosumab. <i>J Paediatr Child Health.</i> 2022 May;58(5):762-768.
<i>Trombetti 2022</i>	Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML i in., <i>Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia</i> , <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2022 Jun;18(6):366-384.
REKOMENDACJA FINANSOWE	
<i>CADTH 2022</i>	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation May 2020, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0602%20Crysvita%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2029%2C%202020_For%20posting.pdf (data dostępu: 15.09.2022 r.)
<i>G-BA 2022</i>	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Burosumab (exceeding € 50 million turnover limit: X-linked hypophosphataemia, ≥ 1 to ≤ 17 years), https://www.g-ba.de/beschluesse/5535/ (data dostępu: 15.09.2022 r.)
<i>G-BA 2021</i>	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Burosumab (exceeding € 50 million turnover limit: X-linked hypophosphataemia, ≥ 18 years), https://www.g-ba.de/beschluesse/5537/ (data dostępu: 15.09.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
HAS 2019	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY CRYSVITA (burosumab) January 2019, drug affecting bone mineralisation in the treatment of X-linked hypophosphataemia, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/crysvita_summary_ct16912.pdf (data dostępu: 15.09.2022 r.)
HAS 2021	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 2 JUNE 2021, burosumab CRYSVITA 10 mg solution for injection CRYSVITA 20 mg solution for injection CRYSVITA 30 mg solution for injection New indication, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/crysvita_02062021_summary_ct19067.pdf (data dostępu: 15.09.2022 r.)
NICE 2018	Burosumab for treating Xlinked hypophosphataemia in children and young people, Highly specialised technologies guidance Published: 10 October 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-children-and-young-people-pdf-1394907605701 (data dostępu: 15.09.2022 r.)
PBAC 2021	Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml (data dostępu: 15.09.2022 r.)
PBAC 2022a	Public Summary Document– March 2022 PBAC Meeting Commercial-In-Confidence, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml-Injection-30-mg-in-1-mL-Crysvita (data dostępu: 15.09.2022 r.)
PBAC 2022b	Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting with May 2022 Addendum, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml (data dostępu: 15.09.2022 r.)
SMC 2020	Burosumab 10mg, 20mg, and 30mg solution for injection (Crysvita®), 10 January 2020, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5067/umar-burosumab-crysvita-final-jan-2020-amended-150120-for-website.pdf (data dostępu: 15.09.2022 r.)