



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BUROSUMABUM

INDICAȚIA: tratamentul hipofosfatemiei asociate cu FGF23 în osteomalacia indusă de tumori asociată cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi rezecate curativ sau localizate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți

Data depunerii dosarului

23.01.2025

Numărul dosarului

4367

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BUROSUMABUM

1.2. DC: CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: M05BX05

1.4. Data eliberării APP: 19 februarie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Kyowa Kirin Holdings B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă (injecție)	soluție injectabilă (injecție)	soluție injectabilă (injecție)
Concentrația	10 mg în 1 ml soluție	20 mg în 1 ml soluție	30 mg în 1 ml soluție
Calea de administrare	administrare subcutanată	administrare subcutanată	administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă	Cutie cu 1 flacon din sticlă	Cutie cu 1 flacon din sticlă

1.8. Preț conform Ordinului M.S. 5994/2024 actualizat :

Denumire Comercială	CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă	CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă	CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	9.801,72 lei	19.532,25 lei	29.262,79 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	9.801,72 lei	19.532,25 lei	29.262,79 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

CRYSVITA este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei asociate cu FGF23 în osteomalacia indusă de tumori asociată cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi rezecate curativ sau localizate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice.

Doze

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor activi ai vitaminei D (de exemplu, calcitriol) trebuie oprită cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. Înlocuirea sau suplimentarea vitaminei D cu forme inactive poate fi începută sau continuată conform recomandărilor la nivel local, în condițiile monitorizării concentrației de calciu și fosfat seric. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Osteomalacie indusă de tumori (OIT)

Dozele la copiii și adolescenții cu OIT cu vârsta între 1 an și 17 ani au fost stabilite pe baza modelării și simulării farmacocinetice.

Doze la copii cu OIT cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani

Doza inițială recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani este de 0,4 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat. Doza trebuie crescută inițial cu 0,6 mg/kg și apoi în trepte suplimentare de 0,5 mg/kg (până la o doză maximă de 2,0 mg/kg), în funcție de răspunsul pacientului la tratament, rotunjind cantitatea conform indicațiilor de mai sus, până la o doză maximă de 90 mg, administrată la interval de două săptămâni. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

Doze la adolescenți cu OIT cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani

Doza inițială recomandată la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani este de 0,3 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 180 mg.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat. Doza trebuie crescută inițial cu 0,3 mg/kg și apoi în trepte suplimentare cuprinse între 0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg (treptele de ajustare a dozei depind de răspunsul valorii fosfatului seric al pacientului la tratament), rotunjind cantitatea conform indicațiilor de mai sus, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (maximum 180 mg), administrată la interval de două săptămâni. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

Doze la copii și adolescenți cu OIT cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani

Pentru toți pacienții copii și adolescenți, după inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. De asemenea, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după orice ajustare a dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la jumătate din doza anterioară, rotunjind cantitatea conform indicațiilor de mai sus. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Dacă valoarea rămâne sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă după reluarea dozei, doza poate fi ajustată în continuare.

Conversia dozei la vârsta de 18 ani

La vârsta de 18 ani, pacientul trebuie să treacă la doza de adult și la schema terapeutică descris mai jos.

Doze la adulți cu OIT

Doza inițială recomandată la adulți este de 0,3 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni după administrarea fiecărei doze în primele 3 luni de tratament și ulterior după caz. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul valorilor de referință, trebuie menținută aceeași doză.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință, doza poate fi crescută treptat. Doza trebuie crescută inițial cu 0,3 mg/kg și apoi în trepte suplimentare cuprinse între 0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg (în funcție de răspunsul pacientului la tratament), până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (maximum 180 mg), administrată la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei.

La pacienții a căror concentrație serică a fosfatului rămâne sub intervalul valorilor de referință, în pofida administrării dozei maxime la interval de 4 săptămâni, doza anterioară poate fi divizată și administrată la interval de 2

săptămâni, cu creșteri treptate după caz, așa cum se arată mai sus, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg, administrată la interval de 2 săptămâni (maximum 180 mg).

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului este peste intervalul valorilor de referință, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul valorilor de referință înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul valorilor de referință, tratamentul poate fi reluat la aproximativ jumătate din doza inițială, administrată la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice ajustare a dozei.

Dacă valoarea rămâne sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă după reluarea dozei, doza poate fi ajustată în continuare.

Întreruperea dozei la copiii și adulții cu OIT

Dacă un pacient urmează un tratament al tumorii de bază (adică, excizie chirurgicală sau radioterapie), tratamentul cu burosumab trebuie întrerupt.

După terminarea tratamentului tumorii de bază, concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată înainte de a relua tratamentul cu burosumab. Tratamentul cu burosumab trebuie reluat la doza inițială administrată pacientului în cazul în care concentrația serică a fosfatului rămâne sub limita inferioară a intervalului valorilor de referință. Se va respecta ajustarea dozei recomandate descrisă mai sus pentru a menține concentrația serică a fosfatului în intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Pentru toți pacienții cu OIT, tratamentul trebuie oprit dacă medicul curant consideră că nu se observă o îmbunătățire semnificativă a răspunsului markerilor biochimici sau clinici, în pofida administrării dozei maxime.

Toți pacienții

Pentru a reduce riscul de mineralizare ectopică, se recomandă stabilirea ca țintă a unei valori a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar situată la extremitatea inferioară a intervalului valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Omiterea unei doze

Pentru a se evita omiterea administrării dozelor, tratamentele pot fi administrate cu trei zile înainte sau cu trei zile după data programată pentru tratament. Dacă un pacient omite o doză, administrarea burosumabului trebuie reluată în cel mai scurt timp posibil, cu doza prescrisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Burosumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Burosumabul nu trebuie administrat la pacienți cu boală renală severă sau în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea burosumabului la pacienții copii și adolescenți cu OIT nu au fost stabilite în studiile clinice.



Vârșnici

Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată. Burosumabul trebuie injectat în braț, abdomen, fesă sau coapsă.

Volumul maxim de medicament per loc de injecție este de 1,5 ml. Dacă este necesară o doză mai mare de 1,5 ml într-o zi de administrare dată, volumul total de medicament trebuie divizat și administrat în două sau mai multe locuri de injecție diferite. Locurile de injecție trebuie schimbate prin rotație și monitorizate cu atenție pentru depistarea semnelor unor posibile reacții.

Pentru unii pacienți, poate fi adecvată autoadministrarea/administrarea de către îngrijitor folosind fie flaconul, fie seringă preumplută. Odată ce nu se anticipează nicio ajustare imediată a dozei, administrarea poate fi efectuată de către o persoană care a fost instruită corespunzător privind tehnicile de injecție. Prima doză autoadministrată după inițierea medicamentului sau după ajustarea dozei trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Monitorizarea clinică a pacientului, inclusiv monitorizarea concentrațiilor de fosfați, trebuie să continue după cum este necesar și menționat mai jos.

PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania SWIXX BIOPHARMA S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI BUROSUMABUM și DC CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă pentru indicația: „*CRYSVITA este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei asociate cu FGF23 în osteomalacia indusă de tumori asociată cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi rezecate curativ sau localizate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Prin decizia Comisiei Europene din 16 Aprilie 2018, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/18/2011**, companiei Ultragenyx Germany GmbH (Germania), i-a fost atribuită desemnarea de medicament orfan pentru *burosumab utilizat în tratamentul tumorilor mezenchimale fosfaturice*. Ulterior, în data de 12 Februarie 2019, această desemnare a fost transferată, către Kyowa Kirin Holdings B.V. (Olanda). În data de 24.06.2022, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a adoptat raportul de menținere a statutului de medicament orfan în vederea variației de tip II la autorizația de punere pe piață, în care s-au avut în vedere următoarele criterii din Regulamentul (CE) nr. 141/2000:

❖ Articolul 3 alineatul (1) litera (a)

(a) *Intenția de a diagnostica, preveni sau trata o afecțiune care pune în pericol viața, este cronic debilitantă sau pentru o afecțiune gravă și cronică ce nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din Comunitate la momentul solicitării*

Afecțiunea

Tumori mezenchimale fosfaturice (TMP), descrise în literatura de specialitate și ca tumori mezenchimale fosfaturice de tip mixt de țesut conjunctiv (TMPMT), sunt tumori mezenchimale caracterizate printr-o morfologie distinctă. Aceasta este singura desemnare orfană aprobată pentru această afecțiune.

Majoritatea tumorilor mezenchimale fosfaturice se prezintă ca mase nespecifice de țesut moale sau osos, adesea cu o componentă de grăsime, iar unele pot fi intens calcificate. TMP-urile pot apărea în orice locație a țesuturilor moi sau osoase, dar sunt extrem de rare în retroperitoneu, viscere și mediastin.

Expresia proteinei FGF23 a fost documentată în unele tumori. FGF23 este un hormon fosfaturic care inhibă reabsorbția fosfatului la nivelul tubului proximal renal. Nivelurile serice crescute de FGF23 pot fi demonstrate la pacienții cu osteomalacie indusă de tumori asociată cu tumori fosfaturice mezenchimale.

Organizația Mondială a Sănătății, în Clasificarea Tumorilor de Țesuturi Moi și Osoase din 2013, definește TMP ca fiind „neoplasme morfologic distincte, care produc osteomalacie indusă de tumori la majoritatea pacienților afectați, de obicei prin producerea factorului de creștere a fibroblastelor 23 (FGF23)”. Literatura de specialitate descrie, de asemenea, tumori ale țesuturilor moi și osoase care prezintă caracteristicile morfologice ale TMP cu expresie demonstrabilă a FGF23, dar fără OIT cunoscut. Aceste tumori au fost denumite ca variantă „non-fosfaturică” a TMP. De asemenea, există TMP asociate cu OIT cunoscut, dar care sunt FGF23-negative, ceea ce reflectă producerea altor hormoni fosfaturici.

Natura cronic debilitantă și/sau care pune viața în pericol

COMP consideră că afecțiunea este cronic debilitantă din cauza osteomalaciei severe și a densității osoase scăzute, care duc la simptome severe de durere musculo-scheletală, fracturi, slăbiciune musculară, oboasă și dificultăți de deplasare. În cazuri rare, tumorile pot fi maligne, pot metastaza și cauza moartea.

Numărul de persoane afectate sau expuse riscului

Sponsorul a presupus că majoritatea cazurilor de TMP vor prezenta osteomalacie indusă de tumori. Această presupunere stă la baza estimării prevalenței din raportul de menținere a desemnării orfane. Pacienții cu TMP care nu prezintă OIT nu au fost luați în considerare, întrucât se consideră că nu vor influența semnificativ estimarea globală a prevalenței. Sponsorul a furnizat datele dintr-un registru danez, unde a fost raportată o incidență de 0,13 la 100.000 și o prevalență de 0,09 la 100.000. Folosind cele 111 cazuri totale raportate în UE din perioada 2006-2020, prevalența OIT este de aproximativ 0,0022 la 10.000 de persoane. Sponsorul consideră că aceste cifre sunt susceptibile de a

subestima prevalența, deoarece unele cazuri pot rămâne neraportate și nepublicate. Rezultatele studiului epidemiologic observațional, deschis, de cohortă, efectuat în Danemarca estimează prevalența OIT la maximum 0,70 la 100.000 de persoane pentru populația totală și 0,26 la 100.000 de persoane la adulți. COMP a acceptat estimarea daneză de 0,07 la 10.000 în scopul menținerii desemnării de medicament orfan.

❖ Articolul 3 alineatul (1) litera (b)

(b) nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament a afecțiunii respective, autorizată în Comunitate sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Metode existente

În prezent, nu există produse autorizate în mod specific pentru tratamentul TMP. Chimioterapicele convenționale autorizate pentru tratamentul sarcoamelor de țesuturi moi sunt, de asemenea, considerate adecvate pentru TMP.

Cel mai bun standard de îngrijire actual pentru TMP este intervenția chirurgicală, atunci când tumora este limitată și localizată. Se poate efectua o intervenție chirurgicală cu margini extinse, care de obicei duce la vindecarea TMP. După îndepărtarea tumorii, procesul de vindecare osoasă începe imediat, iar majoritatea pacienților prezintă o ameliorare simptomatică în câteva zile sau săptămâni. În decurs de 72 de ore, homeostazia fosfatică se normalizează, deși poate dura mai multe luni până la rezolvarea completă a osteomalaciei. Prin urmare, chirurgia curativă este o metodă de tratament satisfăcătoare.

Acestă terapie nu este considerată ca având efect modificator al bolii, ci vizează tratarea OIT ca manifestare principală. Schema terapeutică convențională este aceeași cu cea utilizată pentru tratamentul hipofosfatemiei legate de cromozomul X. Experții recomandă doze zilnice multiple și mari de fosfat oral suplimentar și/sau terapie activă cu vitamina D (de exemplu, calcitrol sau alfacalcidol), individualizate pentru fiecare pacient. Dacă tumora/leziunea cauzatoare este ulterior descoperită și rezecată cu succes, terapia medicamentoasă poate fi întreruptă. Suplimentarea cu calciu poate fi adăugată și la începutul terapiei convenționale pentru a ajuta la vindecarea osoasă.

Nu există tratamente autorizate în mod specific pentru tratamentul OIT, cu toate acestea, sunt disponibile tratamente simptomatice autorizate și indicate pentru hipofosfatemie, rahitism rezistent la vitamina D (denumit și rahitism hipofosfatic), rahitism și osteomalacie, inclusiv forme active de vitamina D (alfacalcidol și calcitrol) și fosfat.

Beneficiu semnificativ

Sponsorul consideră că produsul ar putea oferi un beneficiu semnificativ pacienților cu tumori mezenchimale fosfaturice nerezecabile sau celor care au avut un răspuns inadecvat la intervenția chirurgicală. Pentru susținerea beneficiului semnificativ au fost utilizate două studii clinice:

1. **Studiul UX023T-CL201** – un studiu multicentric, de fază II, deschis, conceput pentru a evalua eficacitatea, siguranța, farmacocinetica (PK) și farmacodinamica (PD) burosumabului la pacienți adulți cu OIT sau osteomalacie asociată cu sindromul nevusului epidermic (ENS), pe baza dovezilor de exces de FGF23 care nu poate fi tratat curativ prin excizia chirurgicală a tumorii/leziunii.
2. **Studiul KRN23-002** – un alt studiu multicentric, de fază II, deschis, conceput pentru a evalua eficacitatea, siguranța, PK și PD ale burosumabului la pacienți adulți cu OIT sau osteomalacie asociată ENS, în baza unui exces de FGF23 care nu poate fi tratat curativ prin excizie chirurgicală a tumorii/leziunii.

În total, 50% dintre subiecții din studiul UX023T-CL201 și 69% din studiul KRN023-002 au atins obiectivul final constând în obținerea unor valori medii ale fosforului seric peste limita inferioară a valorilor normale la mijlocul intervalului dintre doze. Cele două studii OIT au arătat, de asemenea, o creștere a fosfatului seric comparativ cu nivelul inițial. Această creștere are relevanță clinică. Numărul de fracturi/pseudofracturi noi a scăzut în timp în studiul UX023T-CL201. Acest lucru este, de asemenea, considerat relevant clinic. Datele privind mobilitatea, evaluate prin testul de mers de 6 minute și testul de ridicare din șezut, oferă, de asemenea, un sprijin datelor clinice.

Întrucât pacienții recrutați în ambele studii au fost în principal pacienți cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu puteau fi rezecate chirurgical, **COMP a considerat că rezultatele acestor două studii pot susține existența unui avantaj clinic relevant, demonstrând un beneficiu semnificativ comparativ cu chirurgia.**

Concluziile COMP au fost:

- *Indicația terapeutică propusă se încadrează în totalitate în aria afecțiunii orfane pentru care a fost desemnat medicamentul orfan;*
- *prevalența tumorii mezenchimale fosfaturice a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 de persoane și s-a concluzionat că este de 0,07 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;*
- *afecțiunea este cronic debilitantă din cauza osteomalaciei severe și a densității osoase scăzute, ceea ce duce la fracturi, simptome severe de durere musculo-scheletală, slăbiciune musculară, oboseală și dificultăți de deplasare. În cazuri rare, tumorile pot fi maligne, putând metastaza și provoca decesul;*
- *deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune, se consideră că medicamentul Crysbit ar putea aduce un potențial beneficiu semnificativ pacienților afectați de această boală rară. Datele din studiile clinice au demonstrat o creștere a nivelului de fosfat seric față de valoarea inițială, precum și o reducere a fracturilor spontane la pacienții cu tumori care nu au putut fi rezecate chirurgical.*

3. OSTEOMALACIA INDUSĂ DE TUMORI

Osteomalacia indusă de tumori este o afecțiune rară, gravă și debilitantă, cauzată de producția factorului de creștere a fibroblastelor 23 de către o tumoră. Tumorile cauzatoare sunt, de obicei, tumori mezenchimale fosfaturice, un tip extrem de rar și heterogen de tumori osoase și de țesuturi moi, cu o morfologie histologică distinctă.

Epidemiologie

Tumorile mezenchimale fosfaturice (TMP) pot afecta o gamă largă de vârstă de pacienți, dar majoritatea cazurilor apar la adulți de vârstă mijlocie. Nu există o predispoziție pentru apariția tumorii la niciunul dintre sexe, dar s-a observat o mică predominanță feminină. Un studiu european recent a arătat că incidența OIT în Danemarca pentru perioada 2008-2018 a fost estimată la sub 0,13 la 100.000 de persoane pe an pentru populația totală a țării și sub 0,09 la 100.000 la adulți. Prevalența OIT a fost estimată la maximum 0,70 la 100.000 de persoane pentru populația totală și 0,26 la 100.000 de persoane la adulți.

Etiologie și patogeneză

Majoritatea TMP-urilor sunt benigne, deși au fost raportate și cazuri multifocale și maligne; totuși TMP -urile produc în mod aberant niveluri crescute de FGF23 circulant.

FGF23 a fost identificat inițial ca proteina codificată de gena mutată în rahitismul hipofosfatemic autozomal dominant (RHAD). Ulterior, s-a constatat că FGF23 este exprimat în exces în țesuturile tumorale ale pacienților cu OIT și a fost identificat ca factorul cauzator al sindromului de pierdere de fosfat la acești pacienți.

Deși cauzele de bază ale RHAD, OIT și hipofosfatemiei legate de cromozomul X (XLH) sunt diferite, toate aceste afecțiuni se caracterizează prin niveluri crescute de FGF23, care duc la pierdere excesivă de fosfat pe cale renală, sinteză redusă de vitamina D și hipofosfatemie cronică.

Prezentare clinică și diagnostic

Deoarece TMP -urile sunt de obicei mici și rareori produc simptome locale, simptomatologia OIT este legată în principal de consecințele osoase ale hipofosfatemiei cronice, precum osteomalacia, fracturile și pseudo-fracturile. Aceste defecte osoase se manifestă prin durere musculo-scheletală, slăbiciune musculară proximală, oboseală și scăderea calității vieții.

La copii, OIT este mai rară și se poate prezenta prin osteopenie generalizată, rahitism, pseudo-fracturi, deformări ale membrilor, anomalie a mersului, întârziere de creștere și dureri osoase, articulare și musculare.

Nivelurile de FGF23 în OIT sunt, în general, mai mari decât în XLH, ceea ce face ca hipofosfatemia și manifestările clinice să fie adesea mai severe. OIT fiind o afecțiune dobândită, organismul nu are timp să se adapteze, ceea ce contribuie la severitatea simptomelor.

Timpul mediu de la debutul simptomelor până la diagnostic este de 2,5 ani, întârziere explicată de raritatea bolii, natura nespecifică a simptomelor și faptul că fosfatemia nu este de obicei testată în analizele uzuale.

Tratament

Atunci când este posibil, rezecția tumorii reprezintă prima linie de tratament pentru OIT și poate fi curativă. Totuși, identificarea localizării tumorii cauzale este adesea dificilă, în ciuda investigațiilor imagistice funcționale și anatomice. Atunci când rezecția tumorii este fezabilă, nivelurile de FGF23 scad în câteva minute de la îndepărtarea tumorii, nivelurile de fosfat seric revin la normal în câteva zile, iar simptomele se remit în câteva luni. În funcție de severitatea bolii, poate dura până la un an pentru ca o ameliorare clinică semnificativă să fie observată.

Aproximativ 35% până la 40% dintre pacienții cu OIT au tumori care nu pot fi localizate și, prin urmare, nu pot fi excizate chirurgical. Atunci când tumora nu poate fi localizată sau când rezecția completă nu este posibilă, se recomandă inițierea tratamentului medicamentos.

Tratamentul medicamentos actual constă în administrarea zilnică a mai multor doze de fosfat oral și analogi activi ai vitaminei D. Doza de fosfat necesară pentru ameliorarea simptomelor clinice este frecvent limitată de efectele secundare gastrointestinale intolerabile. În unele cazuri, se poate administra doar vitamina D activă. Terapia cu fosfat oral și vitamina D activă ameliorează simptomele la unii pacienți cu OIT, dar este inefficientă la alții.

Această schemă terapeutică nu corectează pierderea renală de fosfat, care reprezintă principala cauză a hipofosfatemiei și a osteomalaciei asociate. În plus, terapia cu fosfat oral poate agrava pierderea de fosfat prin creșterea încărcării renale cu fosfat, deoarece nu este tratată reabsorbția deficitară de fosfat cauzată de excesul de FGF23. Administrarea intermitentă de fosfat determină, de asemenea, o excreție urinară crescută de fosfat și crește riscul și progresia nefrocalcinozei și nefrolitiazii. În unele cazuri, creșterile compensatorii ale hormonului paratiroidian (PTH) pot duce la dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar sau terțiar, ceea ce poate cauza hipercalciurie și, implicit, un risc crescut de nefrocalcinoză. Prin urmare, tratamentul cu fosfat oral și vitamina D activă necesită monitorizare frecventă pentru a reduce riscurile de nefrocalcinoză, hipercalciurie și hiperparatiroidism.

Abordările terapeutice alternative, cum ar fi crioablația ghidată imagistic, ablația termică cu radiofrecvență și radioterapia, au demonstrat grade variabile de succes la pacienții cu OIT și tumori inoperabile.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI BUROSUMABUM și DC CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **9 țări**, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Austria, Germania, Franța, Spania, Olanda, Luxemburg, Polonia și Grecia) și Marea Britanie.

4. EFICACITATEA CLINICĂ LA PACIENȚII ADULȚI CU OSTEOMALACIE INDUSĂ DE TUMORI

Burosumabul a fost evaluat în două studii deschise, cu un singur braț, care au înrolat în total 27 pacienți adulți cu OIT. Administrarea orală de fosfat și analogi activi ai vitaminei D a fost oprită cu 2-10 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu burosumab. Pacienților li s-a administrat burosumab la interval de 4 săptămâni la o doză inițială bazată pe greutate de 0,3 mg/kg pentru a atinge o concentrație serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar de 2,5 până la 4,0 mg/dl [0,81 până la 1,29 mmol/l].

Studiul UX023T-CL201 a înrolat 14 pacienți adulți cu un diagnostic confirmat de hipofosfatemie legată de FGF23, indusă de o tumoare de bază care nu a fost eligibilă pentru rezecția chirurgicală sau nu a putut fi localizată. Opt pacienți au fost bărbați și intervalul de vârstă pentru toți pacienții a fost cuprins între 33 ani și 68 ani (mediana 59,5 ani). Doza medie (DS) de burosumab a fost de 0,83 (0,41) mg/kg în săptămâna 20, 0,87 (0,49) mg/kg în săptămâna 48, 0,77 (0,52) mg/kg în săptămâna 96 și 0,67 (0,54) mg/kg în săptămâna 144.

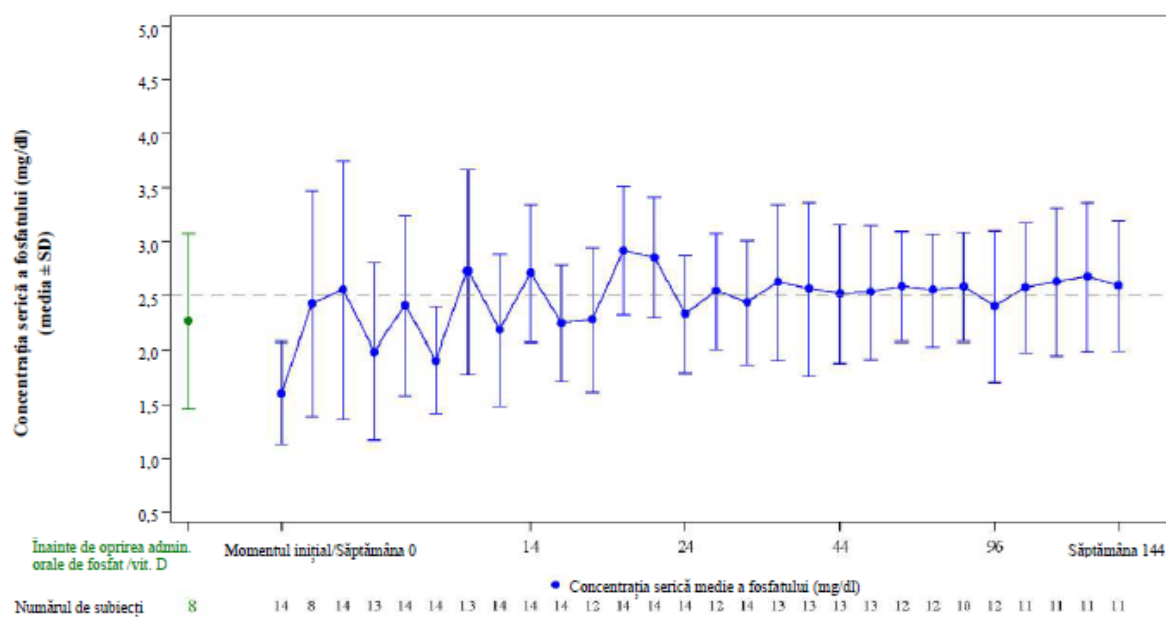
Studiul KRN23-002 a înrolat 13 pacienți adulți din Japonia și Coreea de Sud cu un diagnostic confirmat de OIT. Șase pacienți au fost bărbați și intervalul de vârstă pentru toți pacienții a fost cuprins între 41 ani și 73 ani (mediana 58,0 ani). Doza medie (DS) de burosumab a fost de 0,91 (0,59) mg/kg în săptămâna 48 și de 0,96 (0,70) mg/kg în săptămâna 88.

Concentrația serică a fosfatului

În ambele studii, burosumabul a crescut concentrațiile serice medii ale fosfatului și acestea au rămas stabile pe toată perioada studiului, așa cum se arată în figurile de mai jos.

Concentrația serică a fosfatului (mg/dl) (media $\pm$ SD) în studiul UX023T-CL201

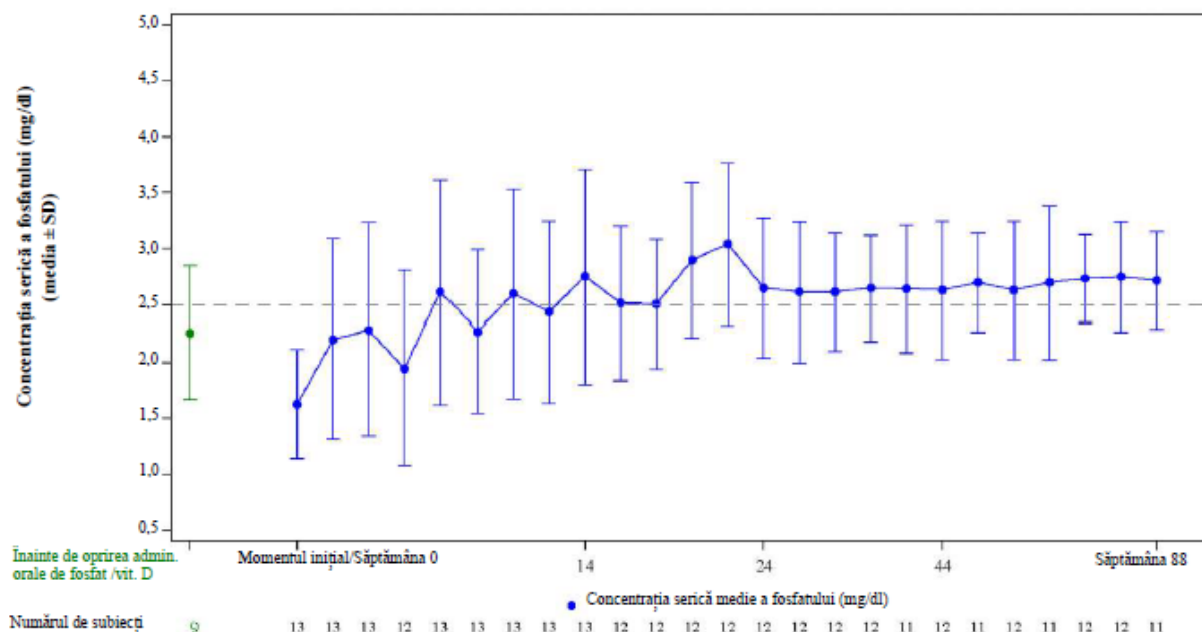
Notă: Linia întreruptă din figură indică limita inferioară a intervalului de referință al fosfatului seric, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Înainte de oprirea administrării orale de fosfat/vitamina D; aceste valori au fost obținute înainte de înscrierea în studiu

Concentrația serică a fosfatului (mg/dl) (media $\pm$ SD) în studiul KRN23-002

Notă: Linia întreruptă din figură indică limita inferioară a intervalului de referință al fosfatului seric, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Înainte de oprirea administrării orale de fosfat /vitamina D; aceste valori au fost obținute înainte de înscrierea în studiu

În studiul UX023T-CL201, raportul TmP/GFR a crescut la acești pacienți de la o medie (SD) de 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] la momentul inițial la 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] în săptămâna 48 și a rămas stabil până în săptămâna 144. În studiul KRN23-002, raportul TmP/GFR a crescut de la o medie (SD) de 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] la momentul inițial la 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] în săptămâna 48.

Histomorfometria osoasă

În Studiul UX023T-CL201, 11 pacienți au avut biopsii osoase pereche; modificările au fost evaluate după 48 săptămâni de tratament. Parametrii histomorfologici sunt prezentați mai jos în Tabelul 8, ca măsurători medii la nivel de grup la momentul inițial și în săptămâna 48, urmate de media modificărilor relative ale măsurătorilor individualizate.

Evaluarea radiografică

Au fost efectuate scanări osoase la nivelul întregului corp utilizând 99mTc și analize radiografice ale scheletului la momentul inițial și după tratament până în săptămâna 144 pentru a evalua numărul de fracturi și pseudofracturi. O reducere a fracturilor și pseudofracturilor a fost observată atât la scanările osoase, cât și la radiografiile.

Pacienți copii și adolescenți cu OIT

Nu au fost efectuate studii clinice cu burosumab la copii și adolescenți de orice vârstă cu OIT. Dozele de burosumab la pacienții copii și adolescenți cu OIT au fost stabilite pe baza modelării și simulării farmacocinetice.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu burosumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul osteomalaciei induse de tumori.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI BUROSUMABUM și DC CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI BUROSUMABUM și DC CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă, CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă pentru indicația: „tratarea hipofosfatemiei asociate cu FGF23 în osteomalacia indusă de tumori asociată cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi rezecate curativ sau localizate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți”.

Referințe bibliografice :

1. RCP CRYSVITA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163109/anx_163109_ro.pdf)
2. EPAR OMVOH (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoh-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. EMA Orphan designation (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3182011-public-summary-opinion-orphan-designation-burosumab-treatment-phosphaturic-mesenchymal-tumour_en.pdf)
4. EMA Orphan Maintenance Assessment Report (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-ii-0023_en.pdf)
5. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
6. H.G. Nr. 720/2008 republicată
7. O.M.S. 5994/2024, actualizat.

Raport finalizat la data de 04.06.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu