



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BUROSUMAB

INDICAȚIE: *indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți*

Data depunerii dosarului

20.07.2021

Număr dosar

13218

Actualizare protocol terapeutic





1. DATE GENERALE

1.1.1.1. DCI: Burosumabum

1.2.1.2. 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: 19.02.2018

1.5.1.5. Deținătorul de APP: Kyowa Kirin Limited Galabank Business Park Galashiels TD1 1QH Marea Britanie

1.6.1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	10 mg, 20 mg, 30 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	soluție injectabilă transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben/maroniu pal, într-un flacon mic din sticlă. Fiecare ambalaj conține 1 flacon

1.8. Preț conform CaNaMed actualizat CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	13,629,81 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	13,629,81 lei

Preț conform CaNaMed actualizat CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	27.188,76 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	27.188,76 lei

Preț conform CaNaMed actualizat CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	40.747,72 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	40.747,72 lei

1.10. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
CRYSVITA este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți	Doza inițială recomandată la adulți este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni. După inițierea tratamentului cu BUROSUMABUM, 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. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de BUROSUMABUM. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză.	Tratament cronic.

Reducerea dozei: În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, 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 normal înainte de a reîncepe administrarea BUROSUMABUMului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală: Burosumabumul 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 burosumabumului la copii cu vârsta mai mică de un an nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 01.08.2021, medicamentul cu DCI Blinatumomabum este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G22: Boli endocrine și metabolice, poziția 17, notat cu semnul omega, Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 218, cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră rahitismele dobândite prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și formele genetice de rahitism hipofosfatic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelurilor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrilor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumabul este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)₂ vitamina D.

Indicație terapie

Tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL), cu evidențe radiografice de boală osoasă, la copii cu vârsta de minim 1 an și la adolescenți al căror schelet este încă în creștere.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB LA COPII

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni deformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcese dentare, tulburările de auz).

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent

1. Copiii cu vârsta de minim 1 an și adolescenți al căror schelet este încă în creștere (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin), care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de rahitism hipofosfatic, definite conform anexelor 1 - 3

2. Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

- valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze dobândite de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);

- transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatic sau osteomalacie indusă tumoral;

- coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatic;

- coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

3. Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):

a) Viteză de creștere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională

și/sau

b) Persistența modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3)

și/sau

c) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic

și/sau

d) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistente crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni)

Sau

3') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale:

- Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături) și/sau

- Apariția nefrocalcinozei

Sau

3'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate

Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu burosumab (* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) **criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pubesol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

- standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab)

b) ** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) - pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului (RSS), conform anexei 3

c) *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab

d) *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani

e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate

f) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea) numit evaluator.



Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată este de 0,8 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.

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea 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.*

**) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

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, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

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 aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

Paraclinic și explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza căroră se va calcula RFG, respectiv raport calciu/creatinină în spotul de urină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 (OH) ₂ D		+	
25OHD			+
Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)			+ sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)
Ecografie renală		în primul an de tratament	după primul an de terapie
Consult stomatologic		+	
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex

- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare

- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea) numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de



asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie

- Îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 40/64 săptămâni

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Compliantă inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatri cu atestat de endocrinopediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

Anexa Nr. 1

CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.

Statură mică

Mers cu baza de susținere largă

Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada miciei copilării

Anexa Nr. 2

CRITERII BIOLOGICE DE RHF



Calcemie normală/low normal

Hipofosfatemie

Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)

Valori crescute ale fosfatazei alcaline

Valori normale/ușor crescute ale PTH

Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D

Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)² vitamina D

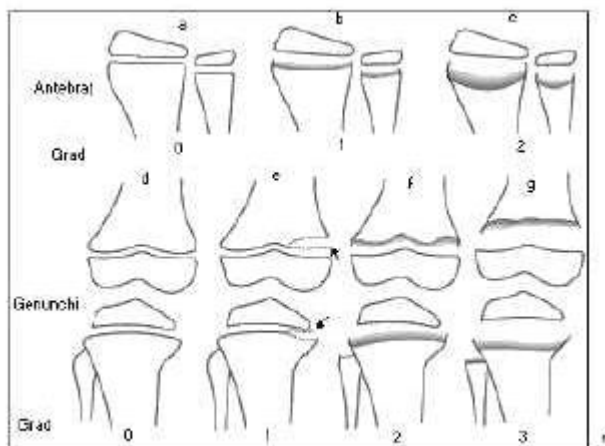
*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Rata de reabsorbție a fosfatului = $1 - (\text{Ur Ph} \times \text{PICr}) / (\text{UrCr} \times \text{PIPh}) \times 100$

Anexa Nr. 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

Definiție grad rahitism radius și ulnă	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperlucența marginii metafizei, fără neregularități sau deformări
1	Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare
2	Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim = 4 puncte)	
Definiție grad rahitism femur și tibie	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperlucența parțială, marginea netă a metafizei vizibilă
2	Hiperlucența parțială, dispariția marginii nete a metafizei
3	Hipertransparentă completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală
Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de ½ din suprafața platoului	
Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)	



2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în *Listă* de către ANMDMR, pentru **un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

Compania a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Burosumab prin includerea unui nou segment populațional, respectiv: „*indicat în tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) cu evidențe radiografice de boală osoasă la adulți*”.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

- pacienți adulți cu hipofosfatemie X-linkate (HXL) cu evidențe radiografice de boală osoasă;

Rolul cheie al metabolismului fosforului în HXL

Hipofosfataemia X-Linkată (HXL) este o tulburare dominant X-linkată a reglării metabolismului fosforului, cauzată de mutația genei PHEX (genă de reglare a fosfatului cu omologii pentru endopeptidaze pe cromozomul X) care codifică o proteină legată de suprafața celulei, enzima de clivaj PHEX, exprimată predominant în osteoblaste, osteocite și dinți. Se crede că enzima PHEX reglează proteina numită factor de creștere a fibroblastelor 23 (FGF23) care inhibă capacitatea rinichilor de a reabsorbi fosfatul în sânge.

Mutațiile inactivante ale genei PHEX duc la o degradare redusă și la niveluri crescute de FGF23 circulant, perturbând reglarea metabolismului fosforului prin pierderile sale excesive în urină și mineralizarea insuficientă a țesutului osos. Nivelurile crescute de FGF23 duc, de asemenea, la o sinteză diminuată a vitaminei D active (calcitriol, 1,25(OH)2D).

În corpul uman, în mod normal, fosforul există fie sub formă anorganică, fie sub formă organică, iar 85% din depozitele corpului sunt depozitate în oase și dinți sub formă de hidroxiapatită. Din rest, 14% este intracelular și doar 1% este extracelular. Din acest fosfor extracelular, 70% este organic și conține fosfolipide, iar 30% este anorganic. Din cel anorganic, 15% este legat de proteine, 70% este fie complexat cu sodiu, magneziu sau calciu, iar 15% circulă sub formă de mono-hidrogen liber sau di-hidrogen.

Deoarece numai fosforul circulant poate fi măsurat, măsurătorile reflectă doar o fracțiune minoră din fosforul total al corpului și, prin urmare, nu reflectă în mod constant depozitele totale ale corpului. Homeostazia normală menține concentrațiile serice de fosfor între 0,81 și 1,45 mmol / L (2,5 până la 4,5 mg / dl) în funcție de vârstă.

Fosforul anorganic este absorbit în intestinul subțire și filtrat de rinichi, unde este fie reabsorbit, fie excretat în funcție de cerințele organismului. La copiii în creștere, pentru a susține creșterea scheletului, cantitatea netă de fosfor anorganic excretat este mai mică decât cantitatea reabsorbită de intestinul subțire, rezultând astfel un echilibru pozitiv. În schimb, absorbția intestinală a fosforului anorganic la adulți este egală cu cantitatea excretată de rinichi, rezultând un echilibru zero. În cazul în care nivelul fosforului seric scade, enzima 1-alfa hidroxilază din rinichi este stimulată, iar această enzimă crește conversia calcidiolului (forma vitaminei D) în calcitriol, care la rândul său crește absorbția fosforului intestinal.

Fosforul anorganic este esențial pentru numeroase funcții fiziologice normale, inclusiv dezvoltarea scheletului, metabolismul mineral, transferul de energie prin metabolismul mitocondrial, conținutul și funcția fosfolipidelor din membrana celulară, semnalizarea celulară și chiar agregarea plachetară.

Principală caracteristică a HXL e reprezentată de pierderile excesive de fosfor cu urină, în consecință, aceasta ducând la mineralizare osoasă defectuoasă, putând fi însă afectate și alte țesuturi. Simptomele acestei tulburări pot varia foarte mult, chiar și în rândul membrilor afectați ai aceleiași familii. Hipofosfatemia poate fi clasificată ca fiind ușoară (<3,5 mg / dl), moderată (<2,5 mg / dl) și severă (<1,0 mg / dl), iar simptomele sunt de obicei observate numai la pacienții cu hipofosfatemie moderată sau severă.

Ca rezultat al condițiilor descrise, cea mai frecventă formă de prezentare la copii este rahitismul, deformările scheletice devenind de obicei evidente la vârsta de 6 luni. În timpul celui de-al doilea an de viață, pacienții se prezintă cu semne care indică mers întârziat, un mers anormal, deformări progresive ale membrilor inferioare (deformare varus sau valgus) adesea combinate cu o componentă torsională a degetelor de la picioare, lărgirea metafizei distale la nivelul nivelului gleznei și încheieturii mâinii, îngroșarea joncțiunilor costocondrale și viteza de creștere redusă. Afectarea creșterii membrilor, cu o creștere a trunchiului relativ conservată, are ca rezultat o statură mică disproporționată.

O formă anormală a craniului, așa-numita dolichocefalie, poate fi prezentă și datorită închiderii premature a suturii sagitale craniene. Abcesele dentare sunt foarte răspândite la pacienții cu vârstă > 3 ani. La vârsta adultă, boala este asociată cu osteomalacie, durere și rigiditate musculo-scheletală, osteoartrită, pseudo-fracturi, entezopatii, pierderea



auzului și stare dentară precară. Toate acestea ar putea limita calitatea vieții, deoarece are un efect negativ asupra incluziunii sociale, ducând la scăderea stimei de sine și a încrederii în sine, anxietate și dificultăți în viața de zi cu zi.

CRYSVITA este un medicament care restabilește metabolismul fosfatului și acest lucru duce la o îmbunătățire a osteomalaciei la adulți, și a rahitismului la copii.

Povara Hipofosfatemiei X-Linkate (HXL)

Hipofosfatemia X-linkată (HXL) este o boală genetică rară, cronic debilitantă care deformează oasele, cu un impact profund asupra calității vieții și a funcționalității zilnice a individului afectat. Mecanismul bazal al HXL este același de-a lungul vieții unui pacient, copiii și adulții experimentând două etape diferite ale aceleiași boli, cu toate manifestările nerezolvate ale bolii care progresează din copilărie până la maturitate dacă rămân netratate. Atât la copii, cât și la adulți, HXL se caracterizează prin niveluri în exces de factor 23 de creștere a fibroblaștilor (FGF23), ceea ce duce la creșterea excreției de fosfat în urină, la reducerea sintezei 1,25-dihidroxitaminei D (1,25 (OH) 2D), și ulterior la hipofosfatemie.

Consecințele hipofosfatemiei includ mineralizare osoasă defectuoasă care se manifestă prin sănătate precară la nivelul scheletului (rahitism la copii și osteomalacie atât la copii, cât și la adulți), cât și afectarea mobilității și a procesului de creștere. În plus, atât copiii, cât și adulții pot suferi efecte debilitante, cum ar fi durere și limitări funcționale de-a lungul vieții, care derivă din impactul asupra sănătății musculo-scheletice. La adulți, osteomalacia cronică contribuie adesea la o statură scundă, membre arcuite, fracturi patologice și pseudofracturi, la apariția osteoartritei precoce și a entezopatiilor, care provoacă rigiditate și durere ce necesită utilizarea de medicamente analgezice. Aceste deficiențe pot limita îndeplinirea funcțiilor fizice și calitatea vieții.

Durerile osoase și articulare și mobilitatea articulară scăzută apar frecvent la adulții cu HXL3 (Beck-Nielsen 2010)5, (Berndt et al. 1996), cu un impact semnificativ asupra vieții de zi cu zi. Mulți pacienți se confruntă cu limitări funcționale, inclusiv mersul pe jos, îmbrăcarea hainelor și igiena personală, și fac față cu greutate stresului fizic și psihologic, care este atribuit în principal durerilor osoase, bolilor articulare cu mobilitate limitată și spitalizărilor asociate (Berndt și colab., 1996). Între 18% - 39% dintre adulții cu HXL în Germania și Danemarca au raportat un istoric de fracturi (Beck-Nielsen 2010), (Berndt și colab. 1996), mulți dintre ei având mai multe operații ortopedice și proceduri chirurgicale pentru corectarea malformațiilor piciorului.

Un sondaj online efectuat atât printre pacienții pediatrici, cât și pacienții adulți cu HXL a arătat că majoritatea suferă de una sau mai multe comorbidități asociate cu HXL, cu impact negativ asupra calității vieții și sănătății. Majoritatea participanților adulți au experimentat consecințele pe termen lung ale afecțiunilor scheletului nerezolvate în copilărie, incluzând deformările arcuite ale picioarelor, statură scurtă și / sau torsiunea de rotație anterior-medială a tibiilor, precum și osteoartrita cu debut precoce și osteomalacia persistentă.

Până de curând nu existau medicamente disponibile care să trateze direct fiziopatologia subiacentă hipofosfatemiei mediate de nivelul crescut de FGF23. Terapia convențională cu săruri de fosfat și vitamina D activă administrate oral poate îmbunătăți într-o oarecare măsură rahitismul hipofosfatic X-linkat, dar nu vizează în mod specific cauza

principală a bolii. Aportul de fosfat oral (de trei până la cinci ori pe zi) produce numai creșteri tranzitorii și intermitente ale nivelului fosforului seric, însă nu îl normalizează.

Aportul intermitent de fosfat crește producția de FGF23 care poate exacerba gradul de hipofosfatemie și, de asemenea, poate determina intensificarea excreției de fosfat urinar. La unii pacienți care primesc terapie convențională, nivelul ridicat de fosfat intermitent duce la creșteri compensatorii ale hormonului paratiroidian (PTH), care crește riscul de hiperparatiroidism secundar / terțiar. Combinația dintre excreția crescută de fosfat urinar și creșterea PTH sporește potențialul de precipitare a fosfatului de calciu în rinichi, fenomen numit nefrocalcinoză.

Din această cauză, terapia convențională crește riscul și progresia nefrocalcinozei și potențialul de leziuni renale. În plus, terapia convențională nu este preferată de mulți pacienți, deoarece necesită respectarea dozajului multiplu zilnic și ajustarea individualizată pe baza tolerabilității sau a complicațiilor secundare specifice.

Beneficiul terapeutic adus de BUROSUMABUM la pacienții cu HXL

BUROSUMABUM este un anticorp monoclonal IgG1 uman recombinant care se leagă și inhibă activitatea biologică excesivă a FGF23, tratând astfel cauza principală a HXL. Comisia Europeană a acordat o autorizație condiționată de introducere pe piață pentru CRYSVITA la februarie 2018, pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL), cu evidențe radiografice de boală osoasă, la copii cu vârsta de 1 an și peste și adolescenți al căror schelet este în creștere (autorizație nr. EU/1/17/1262).

La copiii cu HXL, BUROSUMABUM s-a dovedit a fi o terapie eficientă care îmbunătățește parametrii clinici dincolo de efectele obținute cu terapia convențională (Nilsson și colab. 2018).

Într-unul dintre studiile clinice pediatrice, 52 de pacienți cu dovezi clare de rahitism la momentul inițial, au înregistrat îmbunătățiri superioare ca urmare a tratamentului cu BUROSUMABUM, observându-se o îmbunătățire substanțială a rahitismului după 40 și 64 de săptămâni de tratament, în ciuda a aproape 7 ani de terapie convențională înainte de includerea în studiu.¹² La acești pacienți, tratamentul cu BUROSUMABUM a îmbunătățit, de asemenea, viteza de creștere și parametrii funcționali fizici având astfel un potențial pozitiv semnificativ asupra vieții de zi cu zi a copiilor cu HXL, îmbunătățind în același timp efectele pe termen lung la vârsta adultă.

Într-un studiu clinic pediatric, 13 pacienți cu rahitism dovedit la momentul inițial au înregistrat o reducere semnificativă a severității rahitismului după 40 și 64 de săptămâni de tratament, în ciuda tratamentului convențional anterior cu o durată medie de 16 luni. De asemenea, BUROSUMABUM a îmbunătățit semnificativ și gradul de deformare al membrelor inferioare la acești subiecți.

Un alt studiu a comparat în mod direct tratamentul cu săruri de fosfat și vitamina D administrate oral versus BUROSUMABUM. În acest caz, BUROSUMABUM a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai evidentă a rahitismului decât terapia comparatoare. Reabsorbția fosfatului plasmatic și a fosfatului urinar a revenit la niveluri normale, iar nivelurile ALP s-au normalizat după 40 de săptămâni de tratament cu BUROSUMABUM, spre deosebire de tratamentul cu fosfat oral și vitamina D (Nilsson și colab., 2018).



La adulții cu HXL, eficacitatea BUROSUMABUM a fost evaluată în două studii de fază 3 (UX023-CL303 și UX023-CL304), două studii de fază 1/2 pentru adulți (KRN23-INT-001 și KRN23-INT-002) și un studiu extensie de fază 2b pe termen lung - studiul UX023-CL203 - cu analiza la săptămâna 48 finalizată. Studiul KRN23-INT-001 a fost primul studiu cu doze multiple la pacienții adulți. Pacienții care au finalizat în mod satisfăcător acest studiu au putut intra în studiul KRN23-INT-002, iar pacienții din aceste studii au intrat în studiul extensie pe termen lung UX023-CL203.

Dovezile principale ale eficacității BUROSUMABUM la adulții cu HXL provin din studiul UX023-CL303, iar datele de susținere ale eficacității sunt furnizate din studiul UX023-CL304, studiul UX023-CL203 și cele două studii de fază 1/2.

UX023-CL303 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de fază 3, cu extensie deschisă pentru evaluarea eficacității și siguranței BUROSUMABUM 1,0 mg / kg de greutate corporală administrat subcutanat la interval de 4 săptămâni la pacienții cu HXL cu vârsta de 18-65 ani (N = 134; 68 BUROSUMABUM, 66 placebo). Durata planificată a studiului a fost de până la 157 săptămâni. Faza dublu-orb controlată cu placebo a fost de 24 de săptămâni.

UX023-CL304 a fost un studiu continuu, deschis, de un singur braț, de fază 3, ce a evaluat efectele BUROSUMABUM 1,0 mg / kg de greutate corporală administrat subcutanat la interval de 4 săptămâni asupra osteomalaciei prin biopsii osoase la pacienții cu HXL cu vârsta de 18-65 ani (N = 14). Durata planificată a studiului a fost de până la 144 de săptămâni.

KRN23-INT-001 a fost un studiu de fază 1/2 lung, de 120 de zile, deschis, cu doze repetate și creștere a dozei, la pacienți cu HXL cu vârsta ≥ 18 ani (N = 32; 28 BUROSUMABUM, 1 placebo; 3 pacienți au întrerupt înainte de inițiere) care au investigat efectul BUROSUMABUM administrat subcutanat la interval de 4 săptămâni la doze de 0.05, 0.1, 0.3 și 0.6 mg / kg de greutate corporală.

KRN23-INT-002 a fost un studiu de extensie deschis, pe termen lung, pe 12 luni pentru KRN23-INT-001 (N = 23; 22 BUROSUMABUM, 1 placebo) cu creșterea dozei (BUROSUMABUM administrat subcutanat la interval de 4 săptămâni la doze de 0.1, 0.3, 0.6 și 1,0 mg / kg corp).

UX023-CL203 este un studiu în desfășurare, de fază 2b, deschis, pe termen lung, de extensie pentru studiile KRN23-INT-001 și KRN23-INT-002 (N = 20). Durata planificată a studiului este de 194 de săptămâni. Datele sunt disponibile în prezent pentru toți subiecții până la săptămâna 48. S-a luat în considerare BUROSUMABUM administrat subcutanat la interval de 4 săptămâni 0.3 la doze de 0.6 și 1.0 mg / kg corp.

Tabel - BUROSUMABUM în tratamentul HXL la adulți și adolescenți cu plăci de creștere epifizare închise

Acțiune	Descriere	Element	Tratament Burosuma BUM	Control	Incertitudine / Amplarea dovezilor	Referințe
Efecte favorabile						
<i>Valoare medie a fosforului</i>	<i>Pacienți care ating obiectivul</i>	<i>n (%)</i>	<i>64 (94.1) 95% CI 85.8, 97.7</i>	<i>5 (7.6) 95% CI: 3.3, 16.5</i>	<i>P<0.0001</i>	<i>Faza controlată cu placebo a</i>

seric > limita inferioară a normalului (LLN) la intervale medii	final					UX023-CL303
Valoare medie a fosforului seric	Modificări de la momentul inițial la intervalele medii	mg/dL (SD)	1.21 (0.51)	0.16 (0.27)		Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
BPI Worst Pain score	Valoare medie a LS [SE] Modificare față de valoarea inițială	Mărime puncte (1-10)	-0.79 (0.21)	-0.32 (0.22)	P=0.092	Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
Scorul funcției fizice WOMAC	Valoare medie a LS [SE] Modificare față de valoarea inițială	Mărime puncte (1-100)	-3.1 (2.6)	+1.8 (2.7)	p=0.048	Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
Scorul de rigiditate WOMAC	Valoare medie a LS [SE] Modificare față de valoarea inițială	Mărime puncte (1-100)	-7.8 (3.0)	+0.5 (3.1)	p=0.011	Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
Fracturi active vindecate /pseudofracturi	Proporția constatărilor la momentul inițial	%	43	8		Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
Fracturi active noi / pseudofracturi	Noi constatări de la momentul inițial până la săptămâna 24	n	6	8		Faza controlată cu placebo a UX023-CL303

CHMP Assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/004275/II/0010/G; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Efecte nefavorabile					
Toate evenimentele adverse (EA)	Pacienți afectați	n (%)	64 (94.1)	61 (92.4)	Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
Toate evenimentele	Pacienți afectați	n (%)	2 (2.9)	2 (3.0)	Faza controlată cu placebo a

adverse grave (SEA)					UX023-CL303
Hiperfosfatemie	Pacienți afectați	n (%)	4 (5.9)	0 (0)	Faza controlată cu placebo a UX023-CL303
Hiperfosfatemie	Pacienți afectați	n (%)	18 (10.2)	0 (0)	Baza de date privind siguranța la adulți
Sindromul picioarelor nelinistite	Pacienți cu TEAE	n (%)	8 (11.2)	4 (6.1)	-“-

LLN - Lower limit of normal; BPI - Brief Pain Inventory; TEAE - treatment-emergent adverse event

Rezultatele de mai sus demonstrează că s-a observat un efect substanțial și concludent în ceea ce privește nivelurile de fosfor seric în studiul pivot, aceasta indicând că efectul BUROSUMABUM asupra funcției FGF23 la adulți este în concordanță cu efectul asupra populației pediatrice.

Hipofosfatemia cronică contribuie semnificativ la fiziopatologia bolii, de aceea, se preconizează că normalizarea fosfatului seric poate avea un efect benefic asupra manifestărilor HXL modificabile, de ex. prin îmbunătățirea calcifierii osoase, sau prin scăderea ratei de deteriorare a daunelor ireversibile HXL. În plus, normalizarea fosfatului seric ar trebui să aibă un efect pozitiv direct asupra simptomelor de fosfat seric scăzut în sine. Prin urmare, creșterea concentrației de fosfat seric consecutivă terapiei cu BUROSUMABUM la adulți este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

În plus, într-un studiu de faza trei de 48 de săptămâni cu BUROSUMABUM, la adulți cu HXL care au participat la un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo cu BUROSUMABUM de 24 de săptămâni, și o perioadă ulterioară de continuare a tratamentului de 24 de săptămâni - rezultatele demonstrează că tratamentul continuu cu BUROSUMABUM este bine tolerat și duce la corectarea susținută a nivelului de fosfat seric, vindecare continuă a fracturilor și pseudofracturilor și îmbunătățire susținută a principalelor deficiențe musculo-scheletice. În ciuda afectărilor fizice de lungă durată ca urmare a bolii HXL, participanții au prezentat beneficii semnificative din punct de vedere clinic constatate la scurt timp după inițierea BUROSUMABUM, acestea menținându-se la administrarea continuă, cu un profil pozitiv beneficiu-risc, cel puțin pe perioada de 48 săptămâni de tratament.

În perioada ulterioară de 24 de săptămâni când toți participanții au primit BUROSUMABUM, nivelul mediu al fosfatemiei măsurat la punctele mediane ale intervalelor de doză a fost în intervalul normal la 83,8% și respectiv, 89,4%, dintre participanții din grupurile BUROSUMABUM-BUROSUMABUM și placebo-BUROSUMABUM, demonstrând eficacitatea susținută a BUROSUMABUM în normalizarea homeostaziei fosfatului. În fiecare grup, efectele maxime asupra fosfatului seric și 1,25 (OH) 2D au fost observate după prima doză de BUROSUMABUM, cu o mică atenuare a efectului medicamentului la dozele ulterioare. După trei sau patru doze, fosfatemia a rămas stabilă și în interval normal, aceasta fiind ținta terapeutică pentru BUROSUMABUM. Până în săptămâna 48, 63.1% din fracturile / pseudofracturile inițiale s-au vindecat complet cu BUROSUMABUM, comparativ cu 35.2% cu BUROSUMABUM după placebo.



Nu au existat probleme de siguranță suplimentare față de cele observate anterior. Evenimentele adverse observate în timpul administrării BUROSUMABUM au fost similare cu cele din timpul administrării placebo, iar profilul evenimentelor adverse nu a apărut schimbat pe perioada adițională de 24 de săptămâni de BUROSUMABUM.

Normalizarea susținută a concentrației de fosfat seric duce la vindecarea fracturilor și pseudofracturilor, sugerând puternic că mineralizarea și remodelarea osoasă se îmbunătățesc cu tratamentul continuu cu BUROSUMABUM.

Utilizarea BUROSUMABUM pentru normalizarea homeostaziei fosfatului la adulți cu HXL are ca rezultat îmbunătățirea susținută a parametrilor clinici importanți ai rigidității, durerii și capacității de exercițiu funcțional.

Studiul CL304 este un studiu în curs de desfășurare, internațional, deschis, cu un singur braț, de fază trei, care investighează eficacitatea BUROSUMABUM în îmbunătățirea osteomalaciei la adulții cu HXL. Toți subiecții sunt tratați cu BUROSUMABUM 1,0 mg / kg (rotunjit la cea mai apropiată 10 mg), administrat subcutanat la fiecare 4 săptămâni timp de cel puțin 96 de săptămâni, dar acest raport rezumă doar datele până la săptămâna 48. Au fost înscrși 14 subiecți, dintre care 13 au finalizat ciclul de 48 de săptămâni, doar 11 dintre ei realizând biopsia asociată.

Obiectivul principal a fost îmbunătățirea volumului osteoid / volum osos evaluat prin biopsii osoase trans-iliace. Toate măsurătorile de histomorfometrie legate de osteomalacie s-au îmbunătățit semnificativ în săptămâna 48, cu o modificare medie de -54% în volumul osteoid / volumul osos ($P < 0.0001$), -32% în grosimea osteoidului ($P < 0.0001$) și -26% în osteoid suprafață / suprafață osoasă ($P = 0,0002$). De asemenea, s-a înregistrat o scădere a timpului de întârziere a mineralizării cu o mediană de -83% ($P = 0,1094$). Markerii formării și resorbției osoase au crescut în săptămâna 48, cu o creștere medie de 77% în P1NP ($P < 0,0001$), 36% în CTx ($P < 0,0001$) și 24% în BALP ($P = 0,26$). Dintre cele 4 pseudo-fracturi active identificate la momentul inițial la 4 subiecți, 3 s-au vindecat complet și pentru 1 radiografie lipsea.

Concentrația medie a fosforului seric a fost peste limita inferioară a normalului la 93% dintre subiecți în săptămâna 24, cu creștere globală cu 50% de la valoarea inițială de 2,2 mg / dL la 3,3 mg / dL în săptămâna 24 și a fost menținută până în săptămâna 48. TmP / GFR a crescut la prima evaluare post-inițială cu o creștere de 48% în săptămâna 22 și a rămas peste linia de bază până în săptămâna 48, cu o creștere medie de 14%. Concentrațiile serice medii de 1,25 (OH) 2D au fost cele mai mari după inițierea BUROSUMABUMului, dar au scăzut la valori apropiate de valoarea inițială în săptămâna 48.

Sub tratamentul cu BUROSUMABUM, toate cele trei scoruri din BPI au scăzut față de valoarea inițială, indicând o îmbunătățire, cu o modificare medie de -1,9 ($P = 0,0054$) în scorul Worst Pain, -1,8 ($P = 0,0013$) în scorul Pain Severity și -1,5 ($P = 0,0060$) în scorul Pain Interference. Tratamentul cu BUROSUMABUM a fost, de asemenea, asociat cu scăderea oboselei, măsurat prin Brief Fatigue Inventory (BFI). Scorul de oboseală a scăzut cu -1,6 ($P = 0,0156$) în săptămâna 48, iar scorul mediu global de oboseală, calculat din media tuturor celor nouă itemi, a scăzut cu -1,2 ($P = 0,0359$).

71% dintre subiecți au prezentat un eveniment advers considerat de investigator că este legat de BUROSUMABUM, cele mai frecvente fiind urticaria la locul injectării, durerea abdominală, astenia, durerea la locul



injectării și reacția la locul injectării. Unsprezece subiecți au avut 18 evenimente adverse legate de procedurile de biopsie, care au fost toate considerate ușoare sau moderate ca severitate (durere, mâncărime, cefalee și iritație de bandaj). Nu au existat complicații substanțiale din procedura de biopsie osoasă, cum ar fi sângerări excesive, infecții sau dureri severe. Nu au existat decese, evenimente adverse care au condus la întreruperea tratamentului, nici incidente de hiperfosfatemie.

În concordanță cu alte studii publicate, parametrii histomorfometrici cheie într-un alt studiu la adulți cu HXL demonstrează că, 48 de săptămâni de tratament cu BUROSUMABUM restabilește homeostazia fosfatului.

Rezultatele arată o îmbunătățire semnificativă la toți subiecții după 48 de săptămâni de tratament cu BUROSUMABUM, cu o reducere medie de 54% în volumul osteoid / volumul osos, 26% în suprafața osteoidă / suprafața osoasă și, respectiv, 32% în grosimea osteoidului. Valoarea medie a grosimii osteoidului a scăzut de la 17,21 μm la momentul inițial la 11,55 μm , valoare care se încadrează în intervalul observat la femeile sănătoase în postmenopauză (5,50 până la 12,00 μm).

Îmbunătățirea metabolismului fosfatului, vindecarea fracturilor, markerii remodelării osoase și rezultatele raportate de pacient în acest studiu au fost în concordanță cu observațiile din studiul UX023-CL303.

Observații cu privire la pacienții adolescenți cu cartilaje de creștere închise:

Această populație nu a fost inclusă în niciun studiu clinic, nici în programul de dezvoltare pediatrică, nici în cel pentru adulți. Posologia pentru această populație a fost propusă ca urmare a modelării și simulării PK/PD. Dozele simulate indică faptul că un regim de dozare de 0,8 mg / kg corp la interval de 2 săptămâni este reprezentativ, determinând la pacienții adolescenți niveluri de fosfat în intervalul normal.

Deoarece manifestările HXL diferă la pacienții cu cartilaje de creștere închise față de cei cu cartilaje de creștere deschise, datele de eficacitate nu pot fi extrapolate de la populația pediatrică cu vârsta mai mică. Cu toate acestea, se consideră că nu există dovezi clinice pentru a suspecta că efectul BUROSUMABUM ar diferi în orice mod semnificativ între adulți și adolescenții cu cartilaje de creștere închise, în condiții de expunere similară.

În studiul pediatric UX023-CL201, au fost identificați 11 subiecți adolescenți ale căror cartilaje de creștere s-au închis pe parcursul studiului. Pentru unul dintre cei 11 pacienți, ultima înregistrare cu cartilaj de creștere deschis a fost cea din săptămâna 64. Restul de zece pacienți au avut cartilaje de creștere deschise la înregistrarea din săptămâna 88. Nu există informații despre siguranță în acest grup limitat de adolescenți cu cartilaje de creștere închise. Astfel, profilul de siguranță în cazul acestor adolescenți trebuie extrapolat din subpopulațiile pediatrice și adulte. Profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu câteva excepții, de ex. hiperfosfatemie și sindromul picioarelor neliniștite. Având în vedere că expunerea este comparabilă, se presupune că profilul de siguranță al terapiei BUROSUMABUM nu diferă în mod semnificativ în această populație specifică în comparație cu copiii mai mici sau adulții. Prin urmare, raportul beneficiu / risc pentru BUROSUMABUM la adolescenții cu cartilaje de creștere închise este considerat pozitiv.



Datele disponibile furnizate de studiile clinice cu BUROSUMABUM la pacienții cu HXL au fost considerate relevante, și în consecință, EMA25 a aprobat actualizarea indicației din RCP, prin includerea pacienților adulți cu HXL, dar și eliminarea sintagmei „cu schelet în creștere”, permițând astfel accesul adolescenților cu cartilaje de creștere închise la tratamentul cu BUROSUMABUM.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Burosumab, *indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți*, este compensat în **3** țări din UE: Germania, , Olanda, și Franta.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Burosumab cu indicația „*indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la adulți cu evidențe radiografice de boală osoasă*” întrunește criteriile de **adăugare** 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.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Burosumab cu adăugarea noului segment populational.

Raport finalizat la data de: 31.03.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu