



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BUROSUMABUM

INDICAȚIA: HIPOFOSFATEMIA X-LINKATA (HXL), CU EVIDENTE RADIOGRAFICE DE BOALA OSOASA, LA COPII CU VARSTA DE 1 AN SI PESTE SI ADOLESCENȚI AL CAROR SCHELET ESTE IN CREȘTERE

Data depunerii dosarului	29.01.2019
Număr dosar	947

PUNCTAJ: 65





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: 19.02.2018

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

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	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 Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	16,895.47 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	16,895.47 lei

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	34085.40 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	34085.40 lei

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	51,275.38 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	51,275.38 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Crysvita [1] :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
CRYSVITA este indicat 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.	Doza inițială recomandată este de 0,4 mg/kg de greutate corporală și doza de întreținere uzuală este de 0,8 mg/kg de burosumabum, administrate la interval de două săptămâni. Doza maximă este de 90 mg. Toate dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza de burosumabum nu trebuie ajustată cu o frecvență	Tratament cronic.



	mai mare decât la interval de 4 săptămâni.	
--	--	--

Informații suplimentare din RCP Burosumabum:

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.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND HIPOFOSFATEMIA X-LINKATA (HXL)

Hipofosfatemia X-linkata (XLH) este o boala moștenită, eterogenă, caracterizată prin niveluri scăzute de fosfat în sânge. Nivelurile de fosfat sunt scăzute deoarece fosfatul este procesat anormal în rinichi, determinând pierderea fosfatului prin urină, rezultatul fiind rahitismul. XLH este de obicei diagnosticată în perioada copilăriei, în primele 18 luni de viață când copilul începe să își lase greutatea pe membrele inferioare. Caracteristicile includ picioare îndoite, statură scurtă, deformări scheletale, deficiențe funcționale, oboesală, dureri osoase, dureri dentare severe și uneori pierderea auzului [2]. XLH este cauzată de mutații a genei X-linkate (denumită și PHEX-phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked, phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked sau X-linked hypophosphatemia protein) iar moștenirea este dominantă X. Perspectiva pe termen lung variază în funcție de severitatea și complicațiile bolii. În timp ce unii adulți cu XLH pot avea probleme medicale minore, alții pot prezenta disconfort persistent sau complicații grave [3], [4], [5]. Alte simptome care pot apărea devreme, care variază de la persoană la persoană sau se pot dezvolta sunt [6,7]:

80% - 90% din pacienți prezintă :

- Dezvoltarea anormală a smalțului dentar;
- Dezvoltarea anormală a epifizei;
- Dureri scheletale
- Genu varum;
- Hipofosfatemie;
- Rahitism;
- Osteomalacie;
- Abcese dentare;
- Dislocări de articulații.

30%-79% din pacienți prezintă:

- Craniostenoză;
- Entezite;
- Probleme de creștere;



5%-29% din pacienți prezintă:

- Afectarea auzului;
- Fracturi recurente.

Alte simptome:

- Anomalia osului pelvin;
- Artralгии;
- Creșterea fosfatazei alcaline s.a.m.d.

Clinicienii au explicat că boala poate fi progresivă la adulți, incluzând aici osteomalacia și fracturile, asociate cu durerea și dizabilitatea. Comitetul a considerat că unele manifestări ale XLH pot continua și după ce scheletul va fi matur.

XLH este diagnosticat pe baza unui examen fizic, analize de sânge, teste de imagistică, cum ar fi raze X și istoric familial. Factorii specifici considerați pentru diagnosticare includ [8], [9]:

- O rată de creștere lentă și o înclinare considerabilă a picioarelor sau a altor anomalii scheletice.
- Niveluri scăzute de fosfat și niveluri ridicate de FGF23 în sânge.
- Lipsa creșterii nivelului de fosfat la tratamentul cu vitamina D.
- Pierderea de ion fosfat în rinichi

Testarea genetică pentru XLH este disponibilă și poate confirma diagnosticul dacă este identificată o mutație.

XLH este diferit de alte tipuri de rahitism deoarece nu poate fi tratat numai prin creșterea dozei de vitamina D [3]. Suplimentele cu fosfaț sunt în mod obișnuit combinate cu calcitriol în doză mare. Calcitriolul crește concentrațiile de calciu absorbit în intestine și a cantității de calciu menținută în rinichi. [5] La populația pediatrică, tratamentul este, de obicei, început în momentul diagnosticului și continuă până când oasele se opresc din creștere. Scopul principal al tratamentului pentru adulți este de a ajuta la ameliorarea durerii [10]. Osteomalacia este caracteristica XLH.

Diagnostic si tratament

Diagnosticul XLH este adesea pus gresit, în sensul în care este confundat cu rahitismul nutrițional sau displazia de epifiza. Analizele de laborator cele mai relevante în depistarea XLH sunt hipofosfatemia și scăderea nivelului de 25-hidroxicoalecalciferol circulant. Activitatea fosfatazei alcaline serice este crescută la copii, dar nu la gradul observat în rahitismul cauzat de deficiența vitaminei D. Diagnosticul de XLH necesită terapie medicală pe termen lung iar pierderea fosfatului la nivel renal trebuie detectată înaintea angajării pacientului la tratament [11]. Se utilizează două probe: una de urină și una de sânge pentru a calcula reabsorbția tubulară maximă a fosfatului (TRP) și pentru a determina pragul tubular maxim pentru fosfat (TMP / GFR) [12, 13]. XLH a fost denumit inițial ca "rahitism rezistent la vitamina D" din cauza lipsei răspunsului terapeutic la vitamina D în doze care ar vindeca rahitismul nutrițional. Constatările ulterioare au fost că pierderea fosfatului la nivel renal a fost principală problema și a dus la utilizarea fosfatului ca tratament care a dus la corectarea parțială a leziunilor scheletale însă și la hiperparatiroidism. Astfel tratamentul s-a axat pe combinația echilibrată între metabolit al vitaminei D (calcitriol și alfacalcidol) și ionul fosfat, monitorizând constant toxicitatea.

Hipofosfatemia și nivelul scăzut de 25-hidroxicoalecalciferol circulant rezulta din creșterea factorului FGF23.



Se recomanda doze decalcitriol de 20 pana la 30 ng/kg/zi in 2-3 doze si fosfor in doze de 20-40 mg/kg/zi (in 3-5 doze) personalizate pentru fiecare pacient in parte, pentru a minimiza pe cat posibil efectele adverse gastrointestinale. In anumite cazuri se creste doza de calcitriol pana la 50-70 ng/kg/zi pentru cateva luni, pentru a accelera refacerea scheletului, apoi dozele se scad pentru a evita hipercalcemia si hipercalcemia.

Principalul scop al tratamentului este de a corecta/diminua rahitismul/osteomalacia, anomaliile radiografice sau deformatiile scheletale. Pentru a evita complicatiile cum ar fi hipercalcemia, hipercalcemia sau hiperparatiroidismul, se recomandă monitorizarea parametrilor de laborator la intervale de 3 luni. Se monitorizeaza fosfatul si calciul din ser pentru a evalua posibila dozare in exces, creatinina serică pentru a monitoriza funcția renală și calciu și creatinină urinară, deoarece hipercalcemia poate să apară în absența hipercalcemiei. Hipercalcemia sau hipercalcemia indica reducerea dozei de calcitriol. Se ia o proba de urina "la fata locului" la sugari si copii, si inca o proba la 24 de ore. Scopul este de a mentine raportul calciu/creatinina < 0.3 mg/mg sau calciul/kg sa fie < 0.3 mg/mg per 24 de ore.

Radiografiile sunt utilizate in evaluarea initiala a deformatiilor pana se ia in considerare interventia chirurgicala. Se supun verificarii din 2 in 2 ani tibia si femurul, pentru a se asigura o buna corectie a epifizei. Radiografiile sunt utilizate de asemenea pentru a localiza focarul durerii. Scientigrafia poate fi de asemenea utilizata pentru evaluarea fracturilor.

Hormonul de crestere este folosit de asemenea ca si terapie complementara, stimuland reabsorbtia fosfatului dar raspunsurile pacientilor la aceasta terapie sunt diferite.

Rezultate asteptate

Odata cu initierea tratamentului deformatiile scheletice incep sa aiba imbunatatiri, la fel si cresterea, chiar din primul an de tratament. Scopul tratamentului este de a reduce durerea, combaterea osteomalaciei, refacerea osoasa dupa fractura sau refacerea rapida dupa interventia chirurgicala.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan pentru burosumabum a fost acordat companiei NDA Group AB din Suedia (EU/3/14/1351) de către Comisia Europeană la data de 15 octombrie 2014, pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate, pentru anticorpul monoclonal IgG1 uman recombinant anti-factor de creștere fibroblastic 23.

La momentul acordării statutului de orfan, hipofosfemia X-linkata afecta între 0,002 și 0,04 la 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Aceasta a fost echivalentul unui numar de 100 până la 2000 de persoane și este sub statutul de orfan, care este de 5 pacienti din 10.000 de locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan. Acest lucru se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și pe cunoștințele Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP).

La momentul depunerii dosarului, pentru hipofosfemia X-linkata nu au existat metode satisfăcătoare de tratament. Pacientii cu aceasta afectiune au primit ion fosfat pe cale orala pentru a incerca sa imbunatateasca atat cresterea cat si durerea osoasa.



Acest medicament este un "anticorp monoclonal", un tip de proteină destinată să recunoască și să se atașeze la proteina FGF23. Prin atașarea la proteina FGF23, se așteaptă ca medicamentul să "neutralizeze" activitatea sa, să reabsorbă fosfatul la nivelul rinichilor și să restabilească nivelele normale de fosfat în sânge. Scopul principal este acela de a combate simptomele bolii.

Efectele medicamentului au fost evaluate pe modele experimentale.

La momentul depunerii cererii pentru acordarea statutului de orfan, erau în curs de desfășurare studii clinice cu acest medicament la pacienții cu hipofosfatemie X-linkată.

La momentul depunerii, medicamentul nu a fost autorizat peste tot în UE pentru hipofosfatemia X-linkată. Acordarea statutului de orfan a fost inițial acordată în SUA pentru hipofosfatemia X-linkată.

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 din 16 decembrie 1999, COMP a adoptat un aviz pozitiv la 4 septembrie 2014, care recomandă acordarea acestei desemnări.

Avizele privind desemnările medicamentelor orfane se bazează pe următoarele trei criterii:

- gravitatea afecțiunii;
- existența unor metode alternative de diagnosticare, prevenire sau tratament;
- fie raritatea stării (care afectează cel mult 5 din 10000 de persoane din UE), fie rentabilitatea insuficientă a investițiilor.

Medicamentele orfane desemnate sunt produse care sunt încă în curs de investigare și sunt considerate a fi desemnate ca fiind orfane pe baza activității potențiale. O denumire orfană nu este o autorizație de introducere pe piață. În consecință, demonstrarea calității, siguranței și eficacității este necesară înainte de acordarea unei autorizații de introducere pe piață pentru un produs.

Avizul COMP, care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2014, se bazează pe următoarele motive:

- intenția de a trata boala cu medicamentul care conține anticorpul monoclonal IgG1 uman recombinant anti-factor de creștere fibroblastic 23 a fost considerată justificată pe baza datelor preclinice *in vivo* și clinice la pacienții cu afecțiune;
- starea este debilitantă cronică din cauza mineralizării inadecvate care are ca rezultat oase moi și deformări osoase consecvente, iar odată ce pacienții iau considerabil în greutate, aceasta conduce la genu varum, genu valgum caracteristic, torsiune tibială, precum și modificări ale rahitismului în metafizele oasele, vizibile la radiografiile la încheieturi și genunchi;
- condiția a fost estimată că afectează între 0,002 și 0,04 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, în momentul depunerii cererii;
- nu exista o metodă satisfăcătoare de tratament care să fie autorizată în Uniunea Europeană pentru pacienții afectați de această afecțiune.

Condiția prezentată de sponsor este pentru hipofosfatemia X-linkată (XLH). La momentul desemnării inițiale această condiție a fost bine stabilită în literatură. Tulburarea se referă la o mutație a genei de reglare a fosfatului omoloagă la endopeptidaze pe cromozomul X. Se crede că această genă codifică factorul de creștere fibroblast 23 (FGF-23) care este prezent în os. Defecțiunea genei duce la reabsorbție tubulară renală proximală a fosfatului datorită reducerii exprimării co-transportatorilor de fosfat de sodiu pe suprafața apicală a celulelor tubulare proximale renale. Nivelurile crescute ale FGF-23 provoacă modularea anormală a vitaminei D.

Mutațiile inhibă inactivarea FGF-23, determinând astfel niveluri crescute de FGF-23 liber în plasmă și, prin urmare, provocând hiperfosfaturie. Există, de asemenea, o pierdere de calcidiol în forma sa activă de 1,25 (OH) - vitamina D. FGF-23 pare să joace un rol central pe această axă prin efectele sale și acțiunea sa autocrină asupra osteoblastelor, modularea mineralizării osoase.



Caracteristicile clinice ale XLH se prezintă în primii ani de viață și pot include statură redusă, rată de creștere redusă și deformare osoasă (Eur J Orthop Surg Traumatol. FGF23 s-a dovedit a fi legat de o serie de tulburări în ceea ce privește pierderea ereditară și dobândită fosfatului, pe care literatura le-a consolidat sub termenul de rahitism hipofosfatic de la obținerea statutului de orfan din 2014. Tulburările genetice includ rahitismul hipofosfatic dominant, X-linkat, rahitismul hipofosfatic recesiv autosomal, rahitismul hipofosfatic dominant autosomal și rahitismul hipofosfatic asociat sindromului McCune-Albright. Afecțiunile dobândite includ osteomalacia indusă de tumori.

Rahitismul hipofosfatic este o tulburare genetică, iar moștenirea X-linkată este cea mai frecventă formă de transmitere, reprezentând aproximativ 80% din cazurile familiale de hipofosfatică. În plus, pacienții cu rahitism hipofosfatic dominant autozomal (ADHR) prezintă constatări clinice și biochimice similare cu cele ale pacienților cu rahitism hipofosfatic dominant, X-linkat.

Pacienții care manifestă boala în copilărie dezvoltă statură scurtă, rahitism, dureri osoase, deformări ale extremităților inferioare și abces dentar. Unii dintre copii au o rezolvare spontană a simptomelor în timpul maturității.

Rahitismul hipofosfatic autozomal-recesiv (ARHR), este o tulburare rară descoperită recent. Constatările clinice și biochimice ale persoanelor afectate sunt similare cu cele din ADHR și XLH. Caracteristicile clinice includ rahitismul, deformările scheletice, defectele dentare și persoanele afectate dezvoltă leziuni osoase sclerotice și entezopatii. Prezentarea clinică a ARHR nu se găsește la naștere. Persoanele afectate prezintă semne de rahitism / osteomalacie mai târziu în timpul copilăriei și chiar la maturitate. În vederea grupării diferitelor forme legate fie de o disfuncție a factorului de creștere fibroblastic 23, fie de simptome și pierderea fosfatului, COMP au constatat că se poate extinde indicația de la hipofosfatică X-linkată la rahitismul hipofosfatic. Aceasta a inclus formele autozomale și formele dobândite descrise în articolele de specialitate despre rahitismul hipofosfatic.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul Burosumabum este rambursat în 4 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Marea Britanie, Olanda.

6. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **burosumabum** cu indicația „hipofosfatică X-linkată (HXL), cu evidente radiografice de boala osoasă, la copii cu vârsta de 1 an și peste și adolescenți al căror schelet este în creștere,, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 3: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului burosumabum cu indicația: „hipofosfatică X-linkată (HXL), cu evidente radiografice de boala osoasă, la copii cu vârsta de 1 an și peste și adolescenți al căror schelet este în creștere ”

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS		Nu a fost publicat raportul	-
NICE		A fost publicat raportul 10.10.2018	NICE recomandă burosumabum în tratamentul hipofosfatică X-linkate (HXL)



SMC	Nu a fost publicat raportul			-
G-BA	04.10.2018	[G18-01]	Accesibil doar in limba germana	
IQWIG	Nu a fost publicat raportul			-

7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI Burosumabum în statele membre ale UE – 4 state	10
Total Punctaj	65

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI brentuximab vedotin** **întrunește**, pentru indicația „ **hipofosfatemia X-linkata (HXL), cu evidente radiografice de boala osoasa, la copii cu varsta de 1 an si peste si adolescenti al caror schelet este in crestere**„, punctajul de **admitere 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*.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *burosumabum* având indicația „**hipofosfatemia X-linkata (HXL), cu evidente radiografice de boala osoasa, la copii cu varsta de 1 an si peste si adolescenti al caror schelet este in crestere**”.

10. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Crysvida, versiunea actualizată în 12 martie 2018;
2. National Institute for Care Excellence, Burosumabum for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people-<https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-children-and-young-people-pdf-1394907605701>



3. XLH Network Board of Directors. What is XLH?. XLH Network. April 20, 2012; <https://xlhnetwork.org/index.php/what-is-xlh/>.
4. Chesher D, Oddy M, Darbar U et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. February 19, 2018; [Epub ahead of print]: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10545-018-0147-6>.
5. Chan JCM. Hypophosphatemic Rickets. Medscape Reference. May 1, 2017; <https://emedicine.medscape.com/article/922305-overview>.
6. Symptoms of XLH. *XLH Network*. August 13, 2017; <https://xlhnetwork.org/what-is-xlh/symptoms-of-xlh/>.
7. Melinda S Sharkey, Karl Grunseich, Thomas O Carpenter. Contemporary Medical and Surgical Management of X-linked Hypophosphatemic Rickets. *The American Academy of Orthopaedic Surgeons*. July 2015; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040953>.
8. Harrold Juppner. X-linked hypophosphatemia. *OrphaNet*. January 2012; http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=89936.
9. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. GeneReviews. April 13, 2017; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/#rickets-xlh>.
10. Steven J Scheinman, Marc K Drezner. Hereditary Hypophosphatemic Rickets and Tumor-Induced Osteomalacia. *UpToDate*. December 1, 2015; http://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?source=search_result&search=x-linked+hypophosphatemia&selectedTitle=1~10.
11. Thomas O. Carpenter¹, Erik A. Imel², Ingrid A. Holm³, Suzanne M. Jan de Beur⁴, and Karl L., Insogna¹, A clinician's guide to x-linked hypophosphatemia, *J Bone Miner Res*. 2011 July ; 26(7): 1381–1388. doi:10.1002/jbmr.340.
12. Pettifor JM. What's new in hypophosphatemic rickets? *Eur J Pediatr*. 2008; 167:493–9. [PubMed:18214537]
13. Carpenter, TO.; Drezner, M. [August 31, 2010] Primary disorders of phosphate metabolism. Available at: <http://endotext.org/parathyroid/parathyroid10/parathyroid10.html>.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu