



# SLOVENSKÁ ENDOKRINOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ SLOVAK ENDOCRINOLOGY SOCIETY

MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA SR podateľňa	
Došlo:	21-03-2023
Ev.č.zaohma: <i>2022 760</i>	Č.spisu:
Prílohy/lísty:	Vybovuje:

Ministerstvo zdravotníctva SR  
Mgr. Peter Polák, PhD.  
generálny riaditeľ – poverený riadením  
Sekcia farmácie a liekovej politiky  
Limbová 2  
P.O.BOX 52  
837 52 Bratislava 37

V Bratislave dňa 14.3.2023

Vec:

## Žiadosť o úpravu indikačného obmedzenia lieku Crysvida (burosumab)

Vážený pán generálny riaditeľ,

dovoľte nám obrátiť sa na Vás v mene Slovenskej endokrinologickej spoločnosti ako aj našich kolegyň a kolegov v praxi so žiadosťou o zmenu indikačného obmedzenia (IO) lieku Crysvida v kategorizovanej indikácii.

V súčasnosti je na tento liek viazané indikačné obmedzenie pri liečbe X- viazanej hypofosfatémie (XLH):

*Hradená liečba sa môže indikovať u detských pacientov do dovŕšenia 17 rokov s X viazanou formou hypofosfatemie rachitidy pri splnení všetkých nižšie vymenovaných kritérií:*

- *S dokumentovanou vysokou sérovou koncentráciou FGF-23*
- *S geneticky potvrdenou mutáciou v PHEX géne*
- *Pri perzistencii nízkej hypofosfatémie napriek dlhodobej substitúcii maximálnymi tolerovanými dávkami fosfátového roztoku a aktívnej formy vitamínu D*
- *Pri progresii kostných deformít napriek podávaniu maximálnych tolerovaných dávok štandardnej liečby (fosfáty a vitamín D)*

Nami navrhované znenie IO je:

- *S geneticky potvrdenou mutáciou PHEX géne*
- *Pri perzistencii nízkej hypofosfatémie napriek dlhodobej substitúcii maximálnymi tolerovanými dávkami fosfátového roztoku a aktívnej formy vitamínu D*
- *Pri progresii kostných deformít napriek podávaniu maximálnych tolerovaných dávok štandardnej liečby (fosfáty a vitamín D)*

V novo navrhovanom znení je vynechaná požiadavka na kritérium dokumentovanej vysokej sérovej hladiny FGF-23. Vychádzali sme z nasledovných podporných poznatkov:

1. Súhrnu charakteristických vlastností lieku Crysvida
2. Odborných usmernení v Európe pre liečbu X- viazanej hypofosfatémie
3. Inklúzy kritérií v registračných klinických štúdiách fázy 3 lieku Crysvida

### 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Crysvida

Terapeutické indikácie: *Crysvida je indikovaná na liečbu X viazanej hypofosfatémie (X-linked hypophosphataemia, XLH) u detí a dospelých vo veku 1 až 17 rokov s radiografickým dôkazom kostného ochorenia a u dospelých.*

Slovenská endokrinologická spoločnosť  
Organizačná zložka Slovenskej lekárskej spoločnosti  
Cukrová 3, 813 22 Bratislava

Slovak Endocrinology Society  
Member of Slovak Medical Association  
Cukrová 3, 813 22 Bratislava, Slovakia

WEB - SES: [www.endo.sk](http://www.endo.sk) WEB - SLS/SkMA: [www.sls.sk](http://www.sls.sk)

IBAN: ; IČO: 00178624; DIČ: 2020795689; IČ DPH: SK2020795689

(údaje na Slovenskú lekársku spoločnosť - identifications of Slovak Medical Association)

## 2. Odborné usmernenia na diagnostiku a manažment pacienta s XLH

Haffner D et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455.

Odporúča vykonať vyšetrenie FGF23 len v prípade, keď nie je k dispozícii genetické vyšetrenie PHEX génu

U detí by sa mala zväziť diagnóza X-viazanej hypofosfatémie (XLH) v prítomnosti klinických a/alebo rádiologických príznakov rachitídy, zhoršenej rýchlosti rastu a sérových koncentrácií fosfátov pod referenčným rozsahom vzhľadom k veku, spojeným s fosfatúriou a pri nedostatku vitamínu D alebo vápnika (stupeň B, stredne silné odporúčanie)

Odporúčame nasledujúce počiatočné diagnostické vyšetrenie (stupeň B, stredne silné odporúčanie):

- Podrobné klinické vyšetrenie vrátane príznakov rachitídy, poruchy rastu, skeletálnych a dentálnych abnormalít a známkov kraniosynostózy a/alebo intrakraniálnej hypertenzie
- Rádiologické vyšetrenie na diagnostiku a stupeňa rachitídy a lézií osteomalácie
- Biochemické vyšetrenia vrátane sérových koncentrácií fosforu, vápnika, alkalické fosfatázy, parathormónu, 25(OH) vitamínu D, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamínu D
- V moči koncentrácie kreatinínu, vápnika, fosforu a vyšetrenia maximálnej tubulárnej rebsorpcie fosforu T<sub>max</sub> P/GFR a indexu vápnik/kreatinín v moči
- Odporúčame potvrdiť klinickú diagnózu XLH genetickou analýzou génu PHEX u detí a dospelých, ak je to možné (stupeň B, stredne silné odporúčanie)
- Ak genetická analýza nie je k dispozícii, zvýšené plazmatické hodnoty intaktného fibroblastového rastového faktora 23 (FGF23) a/ alebo pozitívna rodinná anamnéza XLH podporuje diagnózu (stupeň C, stredne silné odporúčanie)

Tieto odporúčania sú podporené nasledujúcimi odbornými spoločnosťami:

- the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)
- the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)
- the European Society of Endocrinology (ESE)
- the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN)
- the European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND)
- the International Osteoporosis Foundation (IOF)
- Skeletal Rare Diseases Working Group
- the European Calcified Tissue Society (ECTS)
- the European Paediatric Orthopaedic Society (EPOS)
- study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders
- the European Society of Craniofacial Surgery
- the European Society for Paediatric Neurosurgery and the European Federation of Periodontology (EFP)

Laurent MR et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:641543.

Biochemické vyšetrenie FGF23 uvádza ako voliteľné, pričom jeho interpretácia si vyžaduje opatrnosť.

**TABLE 2 |** Recommended diagnostic and monitoring tests for XLH in Belgium.

<b>Clinical</b>	<p>History (current illness, review of systems, medications, alcohol use, sleep disturbances, mobility)*†</p> <p>Clinical examination including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• height and growth velocity, signs or rickets (limb bowing, chest, ...), intermalleolar and intercondylar distance*†</li> <li>• dysmorphic features, head circumference and shape, craniosynostosis, signs of intracranial hypertension (fundoscopy if possibly symptomatic)*†</li> <li>• weight and blood pressure (particularly in patients receiving phosphate supplements)*†</li> <li>• dental examination, mobility, motor development and muscle function (6MWT)*†</li> <li>• bone tenderness, joint range of motion, spine examination, entheses*†</li> <li>• hearing assessment*†</li> <li>• skin (naevi, café-au-lait spots)</li> </ul>
<b>Biochemical</b>	<p>Recommended tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plasma calcium (ionized or albumin-adjusted)*†, phosphate<sup>‡</sup>, (bone-specific) ALP*†, creatinine*†</li> <li>• PTH<sup>‡</sup>, 25(OH)vitamin D<sup>‡</sup>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>‡</sup></li> <li>• 24h calciuria (or spot urine calcium/creatinine ratio)*†</li> </ul> <p>For differential-diagnostic purposes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TmP/GFR (preferably from early morning fasted urinary and plasma creatinine and phosphate)</li> <li>• Bicarbonate, uric acid, glucosuria, amino-aciduria, low molecular mass proteinuria</li> </ul> <p>Optional (interpret with caution):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGF23, intact or c-terminal</li> </ul>
<b>Radiological</b>	<p>Recommended tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower extremity and wrist X-ray (including bone age): baseline + repeat when clinically indicated, considering radiation exposure (consider skeletal survey in adults, low-dose biplanar X-ray imaging)</li> <li>• Renal ultrasound (baseline + repeat every 1-2 years during follow-up)*†</li> </ul> <p>Not recommended in XLH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone densitometry (DXA)</li> </ul>
<b>Genetic</b>	<p>Recommended for diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic counselling</li> <li>• PHEX single gene testing</li> <li>• If negative or other genetic cause more likely: multi-gene panel</li> </ul>

\*Recommended for monitoring in patients not receiving medical therapy, every 3–6 months (children) to every 6–12 months (adults).

†Recommended for monitoring and dose adjustments in patients receiving medical therapy: every 1–3 months (children) to every 3–6 months (adults) (more frequent follow-up may be recommended during the start-up phase of medical therapy)

‡Recommended for safety monitoring every 3–6 months in patients receiving burosumab therapy.

### 3. Inklúzne kritériá v registračnej klinickej štúdií fázy 3 lieku Crysvisa

Imel EA et al. Burosumab versus continuation of conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10189): 2416–2427.

#### Inklúzne kritériá v registračnej štúdií fázy 3 lieku Crysvisa nevyžadovali vyšetrenie FGF23

Kľúčové inklúzne kritériá zahŕňali:

- sérový fosfor nalačno <0,97 mmol/l (<3,0 mg/dl)
- 1–12 rokov v čase informovaného súhlasu
- potvrdená mutácia PHEX alebo variant neznámeho významu u pacienta alebo člena rodiny s vhodnou dominantnou X-viazanou dedičnosťou
- celkové skóre závažnosti Thacher Ricket  $\geq 2,0$
- a užívanie konvenčnej liečby počas  $\geq 6$  alebo  $\geq 12$  po sebe nasledujúcich mesiacov u detí mladších alebo starších ako 3 roky, v uvedenom poradí.

Zmena navrhovaného IO **nepovedie k navýšeniu počtu pacientov** vzhľadom k tomu, že pre finálne stanovenie diagnózy je nutné a zároveň postačujúce genetické vyšetrenie mutácie PHEX génu. **Diagnostika ochorenia sa zrýchli a zlacní.** Identifikovaní, vhodní pacienti sa dostanú k liečbe skôr. Z úpravy IO budú benefitovať hlavne pacienti, keďže sa predíde ireverzibilným poškodeniam kostrovo-svalového aparátu.

S úctou

Slovenská endokrinologická spoločnosť,  
organizačná zložka  
Slovenskej lekárskej spoločnosti

**Prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM**  
prezident Slovenskej endokrinologickej spoločnosti  
hlavný odborník MZ SR pre odbor endokrinológia

**Prof. MUDr. Ľudmila Podracká, PhD.**  
hlavná odborníčka pre pediatrickú nefrológiu