Załącznik B.151.

LECZENIE CHORYCH NA HIPOFOSFATEMIĘ SPRZĘŻONĄ Z CHROMOSOMEM X (XLH) (ICD-10: E.83.3)

<table>
<tr><th colspan="3">ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</th></tr>
<tr><th>ŚWIADCZENIOBIORCY</th><th>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW
W PROGRAMIE</th><th>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE
W RAMACH PROGRAMU</th></tr>
<tr>
<td>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.
Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy w przypadku dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży oraz co 12 miesięcy w przypadku dorosłych odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.

1. Kryteria kwalifikacji
Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2 lub 1.3) dla poszczególnej grupy wiekowej.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji:
1) rozpoznanie hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) potwierdzone obecnością mutacji w genie PHEX u chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny, z którym związane jest dziedziczenie sprzężone z chromosomem X;
2) stężenie fosforanów w surowicy na czczo poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku (dotyczy pacjentów nieleczonych burosumabem);</td>
<td>1. Dawkowanie leków w programie
Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
<u>Dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzież</u>
Zalecana początkowa dawka burosumabu wynosi 0,8mg/kg masy ciała (dawkę należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg) podawana co 2 tygodnie.
Dawka maksymalna wynosi 90 mg.
<u>Dorośli</u>
Zalecana dawka początkowa burosumabu u osób dorosłych to 1,0 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg do maksymalnej dawki 90 mg, podawane co 4 tygodnie.
Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL.</td>
<td>1. Badania przy kwalifikacji
1) dostępny w dokumentacji medycznej wynik potwierdzający obecność mutacji w genie PHEX chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny, z którym związane jest dziedziczenie sprzężone z chromosomem X;
2) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy;
3) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy;
4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;
5) oznaczenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy;
6) oznaczenie stężenia parathormonu w surowicy;
7) oznaczenie stężenia fosforanów w moczu;
8) oznaczenie stężenia wapnia w moczu;
9) oznaczenie stężenia kreatyniny w moczu
10) oznaczenie wartości wskaźnika TmP/GFR;
11) oznaczenie wartości wskaźnika Ca/kreatynina;
12) badanie RTG kośćca;
13) badanie USG nerek;
14) ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSS (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży);
15) ocena nasilenia bólu w skali BPI w ostatnich 7 dniach (dotyczy dorosłych);</td>
</tr>
</table>

3) przerwanie stosowania doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D na 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia *burosumabem*; 4) wykluczenie ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek; 5) wykluczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc; 6) brak przeciwskazań do terapii określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL); 7) poziom wapnia w surowicy zgodnie z normami skorygowanymi względem wieku. **1.2. Dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzież:** 1) dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzież, u której nie nastąpiło zamknięcie płytki wzrostowej (chrząstki nasadowej); 2) radiologicznie potwierdzona choroba kości (RSS ≥2); **1.3. Dorośli:** 1) wiek ≥18 r.ż.; 2) obecne uporczywe (przewlekłe) oraz wyniszczające kliniczne objawy choroby w wyniku przewlekłej hipofosfatemii (definiowane jako obecność bólu szkieletowego związanego z XLH tj. wynik >4 w skali BPI „najgorszy ból” w ostatnich 7 dniach) (dotyczy pacjentów nieleczonych *burosumabem* przed 18 r. ż.); 3) chorzy u których doustne fosforany i aktywna witamina D nie mogą być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność; 4) chorzy, u których stwierdza się obecność pseudozłamań i/lub cech znacznej osteomalacji w badaniu obrazowym (dotyczy pacjentów nieleczonych *burosumabem* przed 18 r. ż.); Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci		16) ocena funkcjonowania fizycznego w skali WOMAC (dotyczy dorosłych). **2. Monitorowanie leczenia** 1) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy; 2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; 4) oznaczenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy (ALP); 5) oznaczenie stężenia parathormonu w surowicy; 6) oznaczenie stężenia fosforanów w moczu; 7) oznaczenie stężenia wapnia w moczu; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w moczu; 9) oznaczenie wartości wskaźnika TmP/GFR; 10) oznaczenie wartości wskaźnika Ca/kreatynina; 11) badanie RTG stawów kolanowych i obu nadgarstków w celu oceny ciężkości krzywicy na podstawie skali RSS (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży); 12) badanie USG nerek; 13) ocena funkcjonowania fizycznego w skali WOMAC (dotyczy dorosłych). 14) ocena nasilenia bólu w skali BPI. Badania wykonuje się: 1) co 2 tygodnie w przypadku stężenia fosforanów w surowicy w ciągu pierwszego miesiąca (po okresie miesiąca leczenia co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie wg potrzeb); 2) co 6 miesięcy w przypadku pozostałych badań (z wyłączeniem badania RTG stawów kolanowych i obu nadgarstków, USG nerek oraz fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy (dotyczy dzieci w wieku 1-2 lat) i stężenia

wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy w przypadku dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży oraz co 12 miesięcy w przypadku dorosłych, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. W przypadku ukończenia przez pacjenta 18 r. ż., możliwa jest kontynuacja terapii po spełnieniu kryteriów kwalifikacji określonych w pkt. 1.1 oraz 1.3 oraz wykluczeniu kryteriów określonych w pkt. 3.1 oraz 3.3. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** **3.1. Wspólne kryteria wyłączenia:** 1) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego; 3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;		fosforanów oraz wapnia w moczu); 3) co 3 miesiące w przypadku fosfatazy alkalicznej w surowicy (dotyczy dzieci w wieku 1-2 lat) oraz w przypadku stężenia fosforanów i wapnia w moczu; 4) co 6 miesięcy przez pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie co roku w przypadku USG nerek; 5) w przypadku wskazań klinicznych wg potrzeb; 6) co 12 miesięcy ocena funkcjonowania fizycznego w skali WOMAC (dotyczy dorosłych). Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny. Dane gromadzone są w systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa** Wskaźniki efektywności mierzone co 6 miesięcy w przypadku dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży oraz co 12 miesięcy w przypadku dorosłych: 1) normalizacja stężenia fosforanów przy dwóch kolejnych oznaczeniach (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży); 2) normalizacja stężenia fosforanów po pierwszych 12 miesiącach oraz utrzymywanie stężenia fosforanów w zakresie normy przy kolejnych oznaczeniach (dotyczy dorosłych); 3) poprawa wyniku w skali WOMAC (dotyczy dorosłych);

4) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) okres ciąży lub karmienia piersią; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy. **3.2. Dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzież:** 1) ukończenie przez chorego 18 r.ż.; 2) brak skuteczności ocenianej przez Zespół Koordynacyjny zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta rozumianej jako niespełnienie jednego z następujących kryteriów ocenianych co 6 miesięcy leczenia: a) brak normalizacji stężenia fosforanów w dwóch kolejnych oznaczeniach lub podwyższenie stężenia fosforanów <30% w stosunku do wartości początkowych (w warunkach, w których osiągnięto maksymalną zalecaną dawkę) oraz brak normalizacji stężenia TmP/GFR przy dwóch kolejnych oznaczeniach lub podwyższenie stężenia TmP/GFR o <30% w stosunku do wartości początkowych, b) brak dynamiki (trendu) normalizacji poziomu fosfatazy alkalicznej (ALP) przy dwóch kolejnych oznaczeniach lub dwukrotne podwyższenie granicy normy poziomu ALP w stosunku do wartości początkowych (z wyłączeniem sytuacji, które fizjologicznie lub patologicznie podwyższają poziom ALP); 3) brak skuteczności ocenianej przez Zespół Koordynacyjny zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności		4) normalizacji stężenia TmP/GFR przy dwóch kolejnych oznaczeniach (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży); 5) dynamika (trend) normalizacji poziomu fosfatazy alkalicznej (ALP) przy dwóch kolejnych oznaczeniach (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży); 6) poprawa całkowitego wyniku RSS względem wartości początkowych (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży); 7) utrzymanie wyniku RSS osiągniętego w czasie 12 mies. Leczenia (dotyczy dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży). **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

leczenia pacjenta rozumianej jako niespełnienie jednego z następujących kryteriów ocenianych w 12-tym miesiącu leczenia: a) brak poprawy całkowitego wyniku RSS o ≥ 0,5 pkt. w 12 mies. względem wartości początkowych (momentu rozpoczęcia leczenia), b) brak utrzymania wyniku RSS osiągniętego w czasie 12 mies. Leczenia. **3.3. Dorośli:** 1) brak normalizacji stężenia fosforanów po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych lub brak utrzymywania stężenia fosforanów w zakresie normy przy kolejnych oznaczeniach (w warunkach, w których osiągnięto maksymalną zalecaną dawkę burosumabu) lub 2) brak poprawy wyniku funkcjonowania fizycznego w skali WOMAC po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych.		