



IGNORANTIA NOCET

Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 11.09.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

11 września 2025 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie DPL.423.1.2.2025.7.KP z dnia 21 sierpnia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 kwietnia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Kontrola merytoryczna - Obciążenie chorobą - Niezaspokojona potrzeba medyczna - Streszczenie - Problem zdrowotny
[Redacted]	- Wyszukiwanie i opis wytycznych; - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis interwencji
[Redacted]	- Problem zdrowotny - Indeks skrótów - Bibliografia

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznanie	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.6. Epidemiologia	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	26
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	26
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna	31
3.7.3. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna	33
4. Interwencja – burosumab	38
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania burosumabu	41
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	41

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	41
5. Komparatory	45
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	45
6. Efekty zdrowotne	47
6.1. Monitorowanie postępów choroby	47
6.2. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych.....	49
7. Rodzaj i jakość dowodów	54
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	55
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	58
8. Spis tabel	59
9. Spis rysunków	60
10. Bibliografia.....	61

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1,25(OH) ₂ D	ang. 1,25- hydroxyvitamin D – 1,25 hydroksywitamina D; kalcytriol
25(OH)D	ang. 25-hydroxyvitamin D – 25 hydroksywitamina D; kalcyfediol
6MWT	ang. 6 minute walk test – test 6-minutowego marszu
AAP	ang. American Academy of Pediatrics – Amerykańska Akademia Pediatrii
AB	ang. Actual Benefit – rzeczywista korzyść
ALP	ang. alkaline phosphatase – fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASARM	ang. rich motif peptide acidic, serine- and aspartic acid – kwaśny motyw bogaty w reszty seryny i asparaginianu
ATC	ang. Anatomical Therapeutic Chemical – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	ang. adenosine-5-triphosphoric acid – adenozyjno-5'-trifosforan
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
BALP	ang. bone alkaline phosphatase – kostna fosfataza alkaliczna
BMI	ang. body mass index – wskaźnik masy ciała
BPI	ang. Brief Pain Inventory – kwestionariusz oceny nasilenia bólu
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
BUR	burosumab
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAV	ang. clinical added value – kliniczna wartość dodana
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	ang. chronic kidney disease – przewlekła choroba nerek
CTx	ang. collagen type I crosslinked C-telopeptide – C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu typu I
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
FGF23	ang. fibroblast growth factor 23 – czynnik wzrostu fibroblastów-23
FGFR2	ang. Fibroblast growth factor receptor 2 – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2
FGFR3	ang. Fibroblast growth factor receptor 3 – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3
G-BA	niem. Gemeinsamen Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GFR	ang. glomerular filtration rate – współczynnik filtracji kłębuszkowej
GTP	ang. guanosine-5'-triphosphate – gwanozyno-5'-trifosforan
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HH	ang. hereditary hypophosphataemia – dziedziczna hipofosfatemia
HRQoL	ang. health-related quality of life – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
IAB	ang. <i>Improvement in Actual Benefit</i> – poprawa rzeczywistej korzyści
ICD	ang. <i>intercondylar</i> – odległość między kłykcami przyśrodkowymi kolan
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICER	ang. <i>Incremental cost effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IgG1	ang. <i>immunoglobulin G1</i> – immunoglobuliny G1
IMD	ang. <i>intermalleolar</i> – odległość między kostkami przyśrodkowymi kończyn dolnych
IOM US	ang. <i>Institute of Medicine, United States</i> – Instytut medycyny w Stanach Zjednoczonych
mc.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NaPi-IIa	ang. <i>type IIa sodium phosphate cotransporter</i> – kotransporter sodowo-fosforanowy typu 2a
NaPi-IIc	ang. <i>type IIc sodium phosphate cotransporter</i> – kotransporter sodowo-fosforanowy typu 2c
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Krajowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	nanogramy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
O.Th	ang. <i>osteoid thickness</i> – grubość osteoidu
OS/BS	ang. <i>osteoid surface/bone surface</i> – powierzchnia osteoidu
OV/BV	ang. <i>osteoid volume/bone volume</i> – objętość osteoidu
P1NP	ang. <i>procollagen I aminoterminal propetide</i> – N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PHEX	ang. <i>phosphate regulating gene with homology to neutral endopeptidases on the X chromosome</i> – gen regulujący fosforany z homologami do endopeptydaz na chromosomie X
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	Program Lekowy
PO4 ³⁻	ang. <i>tetroxide phosphate(3-)</i> – tetraoksydofosforan(3-)
PROMIS	ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> – system informacji o wynikach zgłaszanych przez chorych
PTH	parathormon
r.ż.	rok życia
RSA	ang. <i>risk sharing arrangement</i> – porozumienie dotyczące podziału ryzyka
RTG	badanie rentgenowskie
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TIO	ang. <i>tumour-induced osteomalacia</i> – osteomalacja onkogeniczna
TmP/GFR	ang. <i>tubular maximum for phosphate reabsorption per glomerular filtration rate</i> – maksimum kanalikowe dla reabsorpcji fosforanów na szybkość filtracji kłębuszkowej

Skrót	Rozwinięcie
TnAP	ang. <i>tissue-nonspecific alkaline phosphatase</i> – tkankowa niespecyficzna fosfataza alkaliczna
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
WOMAC	ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i> – skala służąca do oceny bólu u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych
XLH	ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X
µg/mcg	mikrogram

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Dorośli z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (XLH)

XLH jest przewlekłą i postępującą chorobą spowodowaną zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Podwyższony poziom FGF23 we krwi powoduje deficyt stężenia fosforanów w surowicy. Jest to związane z ich zwiększonym wydalaniem wraz z moczem (hiperfosfaturia) i ze zmniejszonym wchłanianiem jelitowym.

XLH dziedziczona jest w sposób dominujący, jako choroba związana z chromosomem X. Klinicznie choroba ta zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia chorego. Dominujące objawy choroby obejmują zniekształcenia kończyn (szczególnie kończyn dolnych), niski wzrost, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny). U dorosłych chorych występować może wczesna choroba zwyrodnieniowa stawów, entezopatia (zwapnienie ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), złamania patologiczne lub pseudozłamania z upośledzonym gojeniem i zwiększonym ryzykiem osteoporozy. U chorych mogą również pojawiać się problemy stomatologiczne (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny).

Objawy XLH są związane ze znacznym bólem i sztywnością, mogą ograniczać sprawność fizyczną (w tym mobilność), powodować znaczne zmęczenie (zwłaszcza u dorosłych) i wpływać negatywnie na jakość życia oraz funkcjonowanie społeczne i zawodowe chorych oraz zdolność do wykonywania codziennych czynności. Problemy te mogą wpływać na zdrowie psychiczne chorych z XLH.

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisów *Charakterystyki Produktu Leczniczego Crysvita®* zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Stosowana obecnie, jako standard postępowania u dorosłych, terapia obejmuje doustne podawanie soli fosforanowych i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfa-kalcydol). Fosforan podawany doustnie jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim i wydalanany z moczem w czasie kilku godzin, dlatego też należy go podawać kilka razy dziennie. Leczenie to, z uwagi na konieczność częstego stosowania, jest bardzo uciążliwe dla chorych. Ponadto terapia ta może powodować działania niepożądane takie jak objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności i bóle brzucha).

Należy zauważyć, iż doustne podawanie soli fosforanowych nie wpływa na patofizjologię choroby, a jedynie przejściowo zwiększa stężenie fosforu w surowicy, ponieważ dość szybko stężenia powracają do wartości wyjściowych. Celem terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D nie jest zatem normalizacja poziomu fosforanów w surowicy, a jedynie złagodzenie objawów naturalnego przebiegu choroby. Wynika to z faktu, że dawki potrzebne do normalizacji stężenia fosforanów są na ogół niemożliwe do zastosowania z uwagi na możliwe działania niepożądane.

Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, często jest źle tolerowane i obciążające dla chorych (częste dawkowanie) i wymaga ścisłego monitorowania. Korzyści kliniczne wynikające ze standardowego leczenia są nieoptymalne, a przy niewłaściwie kontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby prowadzą do rozwoju ciężkich powikłań, w tym w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego.

W rozpatrywanej populacji chorych dorosłych z XLH istnieje zatem niezaspokojona potrzeba odnośnie odstępu chorych do dobrze tolerowanego leczenia, które wpływa na patofizjologię XLH. Sytuację dorosłych chorych w omawianym wskazaniu mogłoby poprawić objęcie refundacją optymalnego leczenia tj. burosumabu. Obecnie terapia burosumabem jest dostępna w Polsce jedynie w przypadku chorych poniżej 18 r.ż.

INTERWENCJA

Burosumab

Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu fibroblastów 23. Burosumab, ze względu na innowacyjny mechanizm działania, bezpośrednio wpływa na stężenie fosforanów w surowicy, gdyż poprzez wiązanie się z FGF23 i hamowanie jego sygnału, burosumab zwiększa wchłanianie zwrotne w kanalikach nerkowych i wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego. Zatem terapia BUR wpływa poprzez normalizację stężenia fosforanów na patofizjologię choroby, a nie wyłącznie jej objawy.

Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych to 1,0 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg, do maksymalnej dawki 90 mg. Co ważne, burosumab jest podawany u dorosłych jako zastrzyki podskórne co 4 tygodnie. Leczenie burosumabem jest zatem mniej uciążliwe dla chorego w porównaniu do terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D.

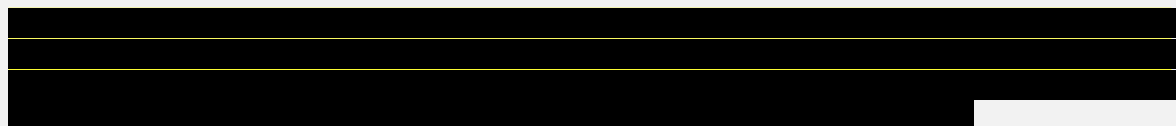
Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia lub zmiany dawki zgodne są z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Crysvita®*.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Crysvita® otrzymał status leku sierociego (lek stosowany w chorobie rzadkiej) przyznany przez EMA. Z kolei FDA przyznała produktowi leczniczemu Crysvita® status terapii przełomowej.

KOMPARATOR

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u dorosłych chorych na XLH, oprócz burosumabu, można zastosować leczenie obejmujące terapię skojarzoną doustnym fosforem (sole fosforanowe) z aktywną witaminą D.

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy u których terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D jest niewskazana lub nie może być zastosowana ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność.



Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w rozpatrywanej populacji docelowej uznano, iż komparatorem dla burosumabu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) utożsamiane z brakiem aktywnego leczenia (PLC).

PUNKTY KOŃCOWE

Główne cele terapii obejmują podwyższenie stężenia fosforanów w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych oraz poprawy w zakresie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych.

Punkty końcowe analizowane w rozpatrywanym wskazaniu:

- homeostaza fosforanów w surowicy (stężenie fosforanów, witaminy 1,25(OH)₂D, 25(OH)D);
- czynność nerek (TmP/GFR);
- metabolizm kości (BALP);
- markery resorpcji kości (np. OV/BV, O.Th, OS/BS, czas mineralizacji kości, P1NP, CTx);
- ocena radiograficzna złamań i pseudozłamań;
- jakość życia;
- mobilność (np. 6MWT);
- ocena bólu (np. BPI);

- sztywność, sprawność fizyczna (np. indeks WOMAC);
- ocena zmęczenia (np. BFI);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- Badania jednoramienne;
- Badania, w których udział brało >5 chorych z populacji docelowej;
- Publikacje pełnotekstowe¹.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ Do analizy włączane będą również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań eksperymentalnych i obserwacyjnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście lub dane do badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, ale dotychczas nieopublikowanych w pełnym tekście.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Crysvita® (burosumab) stosowanego w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dorosłych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Crysvita® jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych [ChPL Crysvita®].

Treść *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.* wskazuje, że w Polsce lek Crysvita® (burosumab) jest obecnie refundowany w ramach *Programu lekowego B.151. Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) jedynie w populacji dzieci w wieku ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży*, u której nie nastąpiło zamknięcie płytki wzrostowej (chrząstki nasadowej). Ukończenie przez chorego 18 r.ż. stanowi obecnie kryterium wyłączenia chorego z programu lekowego [Obwieszczenie MZ].

Przedmiot niniejszego wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Crysvita® w leczeniu XLH u osób dorosłych (nieleczonych burosumabem przed ukończeniem 18 r.ż.).

Lek Crysvita® w leczeniu dorosłych będzie mógł być refundowany w ramach rozszerzenia istniejącego Programu lekowego B.151.

Kryteria kwalifikacji chorych dorosłych do wnioskowanego Programu lekowego obejmują m.in.²:

1) wiek ≥ 18 r.ż.;

2) obecność uporczywych (przewlekłych) oraz wyniszczających klinicznych objawów 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);

² Kryteria wskazane w pkt od 1) do 4) muszą być spełnione łącznie

3) brak możliwości zastosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D (leczenie to jest niewskazane lub nie może być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność);

4) brak leczenia burosumabem przed ukończeniem 18 r.ż.

Wnioskowane wskazanie jest zatem zawężone względem zapisów ChPL Crysvita® zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono we wnioskowanym Programie lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Fosfor odgrywa istotną rolę w kluczowych procesach biologicznych w organizmie człowieka, będąc niezbędnym dla zdrowego rozwoju kości, mięśni i zębów. Zapotrzebowanie na fosforany w surowicy zmienia się wraz z wiekiem i uzależnione jest przede wszystkim od stężenia czynnika wzrostu fibroblastów-23 (FGF23) [NICE 2024, SMC 2023]

Krzywice hipofosfatemiczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej występująca (z częstością 1/20 000 urodzeń) i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH) [SRP 82/2023].

XLH jest przewlekłą, postępującą i poważnie obciążającą chorobą która trwa przez całe życie chorego. Klinicznie XLH zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. XLH dziedziczona jest w sposób dominujący, jako choroba związana z chromosomem X [SRP 82/2023].

W XLH inaktywujące mutacje w genie PHEX prowadzą do podwyższonego poziomu FGF23 we krwi, co powoduje deficyt stężenia fosforanów w surowicy związany z ich zwiększonym wydalaniem wraz z moczem (hiperfosfaturia) i ze zmniejszonym jelitowym wchłanianiem fosforanów z powodu upośledzenia syntezy 1,25(OH)₂D₃ [NICE 2024]. Reasumując, XLH jest chorobą, w której w wyniku mutacji PHEX dochodzi do nadmiernego wydzielania FGF23, co zaburza homeostazę fosforanową i skutkuje hipofosfatemią.

Zgodnie z europejską definicją choroby rzadkiej, ustanowioną przez Unię Europejską w *Rozporządzeniu w sprawie Sierocych Produktów Lecznicych*, według której choroba rzadka dotyka nie więcej niż 1 osobę na 2 000 w populacji europejskiej, XLH jest chorobą rzadką [Orphanet 2024].

Należy zauważyć, że XLH nie posiada konkretnego kodu Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10.

XLH można sklasyfikować do jednej z chorób w grupie ICD-10: E83.3 "Zaburzenia przemian fosforu" z następującymi podkategoriami:

- E83.30 Zaburzenia przemian fosforu, nieokreślone;
- E83.31 Hipofosfatemia rodzinna / Dziedziczna krzywica hipofosforanowa obejmująca XLH;
- E83.32 Dziedziczna krzywica zależna od witaminy D (typ 1) (typ 2);
- E83.39 Inne zaburzenia przemian fosforu [Klasyfikacja ICD-10].

Dominujące objawy XLH obejmują zniekształcenia kończyn (szczególnie kończyn dolnych), niski wzrost, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny). U dorosłych chorych, z powodu przewlekłej osteomalacji i uszkodzeń resztkowych spowodowanych krzywicą w dzieciństwie, objawy obejmują wczesną chorobę zwyrodnieniową stawów, entezopatię (zwapnienie ścięgien, więzadeł i torebek stawowych), złamania patologiczne lub pseudozłamania z upośledzonym gojeniem i zwiększonym ryzykiem osteoporozy [SMC 2023]. Chorzy mogą również mieć problemy stomatologiczne (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny).

Objawy XLH są związane z bólem i sztywnością, mogą ograniczać sprawność fizyczną (w tym mobilność), powodować zmęczenie i wpływać negatywnie na jakość życia społecznego i zawodowego chorych oraz zdolność do wykonywania codziennych czynności. Problemy te mogą wpływać na zdrowie psychiczne chorych z XLH [SMC 2023].

3.3. Etiologia i patogeneza

3.3.1. Rola fosforanów w organizmie człowieka

Fosfor (w postaci fosforanu nieorganicznego) jest niezbędny dla wielu kluczowych procesów biologicznych, a także jest głównym składnikiem błon komórkowych i kości [Hernando 2018]. Odgrywa on istotną rolę w komórkowym metabolizmie energetycznym oraz sygnalizacji komórkowej, m.in. w ATP i GTP oraz przyczynia się do prawidłowej równowagi kwasowo-zasadowej [Jacquillet 2019]. Fosforany stanowią około 0,65%–1,1% ciała dorosłego organizmu [IOM US 1997]. Około 85% wszystkich fosforanów w organizmie u dorosłych

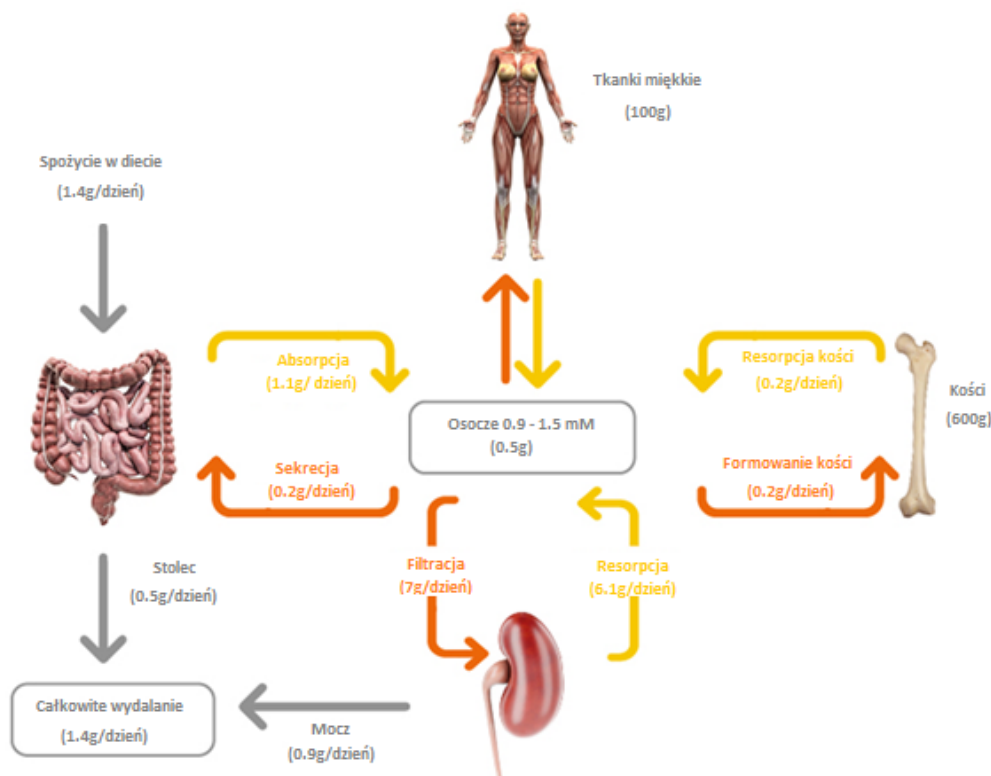
znajduje się w kościach, 14% w komórkach i tylko 1% w surowicy i płynach zewnątrzkomórkowych [Huang 2013].

Zapotrzebowanie na fosforany zmienia się wraz z wiekiem (najwyższe jest w okresie noworodkowym). Stężenie fosforanów utrzymuje się na stałym poziomie aż do okresu dojrzewania, kiedy wartości maleją do stężenia występującego u dorosłych (0,8–1,45 mmol/l) [Pettifor 2008]. Ważne jest zatem uwzględnienie wieku podczas pomiaru stężenia fosforanów w surowicy w celu określenia prawidłowych wartości fosforu.

Homeostazę fosforanów w surowicy zapewnia dostarczanie ich w diecie, a także wydalanie, wchłanianie i resorpcja w procesach, w których pośredniczy FGF23, parathormon (PTH) oraz witamina D (1,25 (OH)₂ D). U zdrowych osób dorosłych dzienna ilość fosforanów spożywanych wraz z dietą jest wydalana przez jelita i nerki [Hernando 2018].

Poniższy rysunek przedstawia główne narządy (jelita, nerki, kości) biorące udział w utrzymaniu homeostazy fosforanów.

Rysunek 1.
Równowaga fosforanowa u zdrowych osób



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Hernando 2018*

FGF23 jest hormonem pochodzącym z kości, który jest uwalniany głównie przez osteocyty i osteoblasty w szkielecie [Huang 2013, Bergwitz 2010]. Głównym narządem docelowym dla FGF23 jest nerka [Hernando 2018]. W normalnych warunkach fizjologicznych FGF23 jest wytwarzany prawie wyłącznie w odpowiedzi na wysokie stężenie fosforanów w surowicy i podwyższony poziom witaminy 1,25 (OH)₂ D [Huang 2013].

Główne działania i wpływ FGF23, niezbędne do utrzymania homeostazy fosforanów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Główne działania i wpływ FGF23 na homeostazę fosforanów

Działania	Wpływ na homeostazę fosforanów
Hamuje ekspresję kotransporterów sodowo-fosforanowych tj. NaPi-IIa i NaPi-IIc	↓ Zmniejsza resorpcję fosforanów przez nerki. ↑ Zwiększa wydalanie fosforanów wraz z moczem.
Hamuje produkcję aktywnej witaminy D.	↓ Zmniejsza wchłanianie fosforanów w jelitach.
Zwiększa degradację aktywnej witaminy D	↓ Zmniejsza wchłanianie fosforanów w jelitach.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Beck-Nielsen 2019, Martin 2012

3.3.2. Przyczyna braku równowagi fosforanowej w XLH

XLH jest rzadkim schorzeniem wywołanym przez mutacje powodujące utratę funkcji w genie PHEX, który koduje homolog zależnej od cynku endopeptydazy regulującej fosforany, sprzężonej z chromosomem X (PHEX). Mutacje PHEX mogą upośledzać inaktywację czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) [Arcidiacono 2023, Huang 2013]. Może to skutkować znacznym wzrostem uwalniania FGF23 z kości i następnie podwyższeniem poziomu krążącego FGF23 [Bergwitz 2010, Lang 2018, Beck-Nielsen 2019].

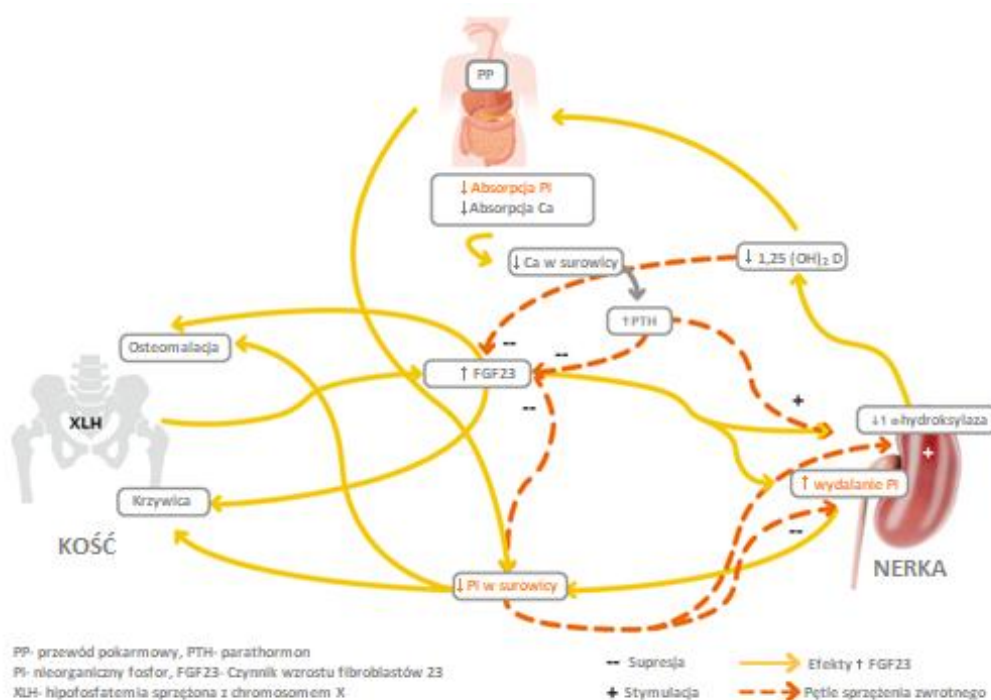
FGF23 obniża ekspresję nośników reabsorpcji fosforanów NPT2 w błonie wierzchołkowej i aktywność 1α-hydroksylazy 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) w komórkach kanalików proksymalnych [Lang 2018]. Podwyższony poziom FGF23 w surowicy ogranicza zatem syntezę aktywnej witaminy D do stężeń, które są niskie lub prawidłowe pomimo hipofosfatemii [Beck-Nielsen 2019]. Zmniejszenie produkcji aktywnej witaminy D jest istotne, ponieważ 1,25(OH)₂D w jelitach zwiększa aktywny transport fosforanów [Martin 2012].

Tak więc wzrost stężenia FGF23 w surowicy u chorych z XLH **zmniejsza stężenie fosforanów w osoczu poprzez obniżenie ekspresji witaminy 1,25(OH)₂D (silnego stymulatora wchłaniania fosforanów w jelitach) oraz poprzez hamowanie reabsorpcji fosforanów przez nerki** [Arcidiacono 2023, Carpenter 2011].

Wpływ zwiększonego poziomu FGF23 na równowagę fosforanową przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2.

Wpływ zwiększonego poziomu FGF23 na równowagę fosforanową



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji *Pettifor 2008*

3.4. Rozpoznanie

U osób dorosłych rozpoznanie XLH należy rozważyć w przypadku występowania lub deformacji kończyn dolnych w wywiadzie, klinicznych, biochemicznych i/lub radiologicznych objawów osteomalacji (w tym złamań rzekomych, wczesnej choroby zwyrodnieniowej stawów, zwyrodnienia kręgosłupa i zwężenia, ropni zębowych i entezopatii) w kontekście stężenia fosforanów w surowicy poniżej zakresu referencyjnego dla wieku związanego z izolowaną utratą fosforanów przez nerki, zwłaszcza w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego [Haffner 2025].

Zalecenia dotyczące rozpoznania XLH przedstawiono poniżej:

- szczegółowa ocena kliniczna, w tym ocena pod kątem obecności krzywicy, zaburzeń wzrostu, nieprawidłowości zębów oraz objawów kraniosynostozy i/ lub nadciśnienia wewnątrzczaszkowego;
- ocena radiologiczna w celu rozpoznania i oceny: krzywicy oraz zmian osteomalacyjnych;
- badania biochemiczne, w tym określenie stężenia fosforanów, wapnia, fosfatazy alkalicznej, parathormonu, witaminy 25(OH)D, 1,25(OH)₂D i kreatyniny. Zaleca się również określenie stężenia kreatyniny, wapnia i fosforanów w moczu w celu obliczenia maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów (TmP/GFR).
- należy wykluczyć nieselektywną utratę fosforanów w kanalikach nerkowych (co może świadczyć o zespole Fanconiego), którą stwierdza się w oparciu o nieprawidłowości związane z utratą wodorowęglanów, aminokwasów, glukozy i/lub kwasu moczowego w moczu oraz obecność białkomoczu drobnocząsteczkowego.
- zaleca się potwierdzenie klinicznego rozpoznania XLH poprzez analizę genetyczną genu PHEX;
- w przypadku braku dostępności analizy genetycznej, potwierdzenie rozpoznania następuje na podstawie podwyższonego poziomu FGF23 i/lub historii choroby w rodzinie;
- w przypadku negatywnego wyniku testu genetycznego PHEX na obecność XLH zaleca się rozważenie innej przyczyny dziedzicznej/nabytej hipofosfatemii;
- metody wykrywania mutacji w genie PHEX można stosować podczas preimplantacyjnej diagnostyki genetycznej lub diagnostyki prenatalnej [Haffner 2025].

Badania wykonywane w rozpoznaniu XLH, w tym badania mające na celu rozpoznanie obecności i nasilenia powszechnych i rzadkich powikłań choroby u dorosłych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Badania wykonywane w rozpoznaniu XLH

Ocena	Parametry
Kliniczna	• wzrost; • objawy krzywicy i/lub deformacji nóg; • badanie neurologiczne (ocena skutków kraniosynostozy i zwężenia kanału kręgowego); • ocena słuchu; • badanie stomatologiczne i jamy ustnej.
Biochemiczna	• krew: wapń, fosforany, kreatynina;

Ocena	Parametry
	• mocz: wapń, fosforany, kreatynina; • TmP/GFR i szacowany GFR; • witamina 25(OH)D, 1,25(OH)D₂; • PTH; • BALP (u dorosłych); • nienaruszony FGF23* (w przypadku negatywnego wywiadu rodzinnego pod kątem wystąpienia XLH).
Radiologiczna	• standaryzowane zdjęcie rentgenowskie kończyn w projekcji tylnoprzodniej w pozycji stojącej (zalecane techniki niskodawkowe); • pantomogram stomatologiczny; • MRI mózgu; • USG nerek (wapnica nerek).

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Haffner 2019, Haffner 2025*

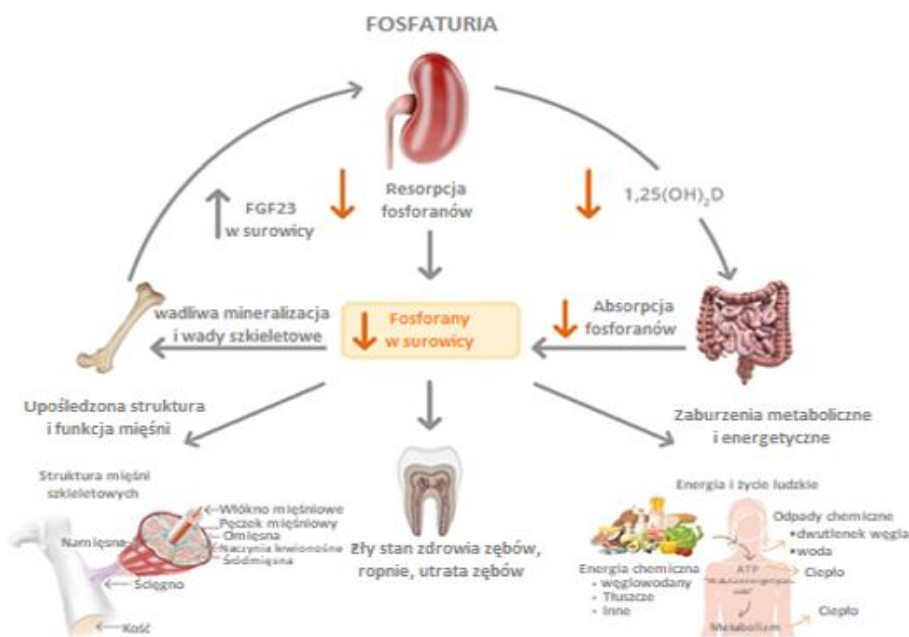
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

XLH negatywnie wpływa na wiele układów, w szczególności na kości, mięśnie i zęby [Bergwitz 2010].

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 3.
Wieloukładowy wpływ przewlekłej hipofosfatemii w XLH



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Bergwitz 2010*

Objawy XLH zazwyczaj zaczynają się we wczesnym dzieciństwie. U dorosłych, objawy obejmują osteomalację (miękkie, słabe kości), ból kości, złamania, pseudozłamania, sztywność stawów, ograniczenie ruchu, powikłania neurologiczne, upośledzenie słuchu, ucisk rdzenia kręgowego, problemy stomatologiczne, osłabienie mięśni oraz zmęczenie. Dodatkowo u chorych może rozwinąć się nadczynność przytarczyc, która może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych i w obrębie nerek [NICE 2024].

W tabeli poniżej przedstawiono cechy obrazu klinicznego w przebiegu XLH.

Tabela 3.
Obraz kliniczny w XLH

Cechy	Opis
Kliniczne	U dorosłych typowe objawy XLH obejmują: • niski wzrost; • osteomalację; • bóle kości; • chorobę zwyrodnieniową stawów; • pseudozłamania; • sztywność; • entezopatię; • zły stan zębów (w tym zapalenie dziąseł). Ból kości związany z osteomalacją należy odróżnić od bólu kości związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów. Upośledzony wzrost kończyn przy stosunkowo zachowanym wzroście tułowia powoduje nieproporcjonalnie niski wzrost. Chorzy mogą wykazywać nieprawidłowy kształt czaszki – dolichocefalię, charakteryzującą się spłaszczeniem ciemieniowym, wypukłością kości czołowych i poszerzonymi szwami czaszkowymi w wyniku przedwczesnego zespolenia kości ciemieniowych i czołowych.
Radiologiczne	Zmiany związane z krzywicą charakteryzują się m.in. poszerzonymi i nieregularnymi płytkami wzrostu kości długich. W XLH kość korowa często wydaje się pogrubiona, i pozbawiona cech resorpcji. Nieprawidłowości te występują przeważnie w miejscach szybkiego wzrostu (w szczególności w dystalnych częściach kości udowej, piszczelowej i promieniowej) i zazwyczaj wpływają na połączenia kostno-chrzęstne, co prowadzi do rozwoju różańca krzywiczego i bruzdy Harrisona. Radiografia kolan i/lub nadgarstków i/lub kostek jest zwykle wystarczająca do rozpoznania krzywicy. Deformacje kości dotyczą przede wszystkim kończyn dolnych. Dorośli mogą wykazywać inne cechy radiograficzne od dzieci, w tym pseudozłamania, wczesną chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa, biodra i kolan (osteofity na brzegach stawów lub zwężenie chrząstki stawowej) i/lub entezopatie (takie jak proliferacja kości w miejscu przyczepienia więzadeł lub zwapnienie więzadeł). Złamania związane z osteomalacją są rzadko obserwowane u dorosłych, podczas gdy pseudozłamania występują często.
Biochemiczne	Biochemiczne cechy charakterystyczne dla XLH to hipofosfatemia spowodowana zaburzeniem wydalania fosforanów przez nerki, podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej i podwyższony poziom nienaruszonego FGF23. W czasie pierwszych 3–4 miesięcy życia stężenie fosforanów w surowicy może zawierać się w prawidłowym zakresie. Wydalanie fosforanów przez nerki należy ocenić, obliczając wskaźnik TmP/GFR. U chorych z niewystarczającym spożyciem fosforu w diecie lub zaburzeniami wchłaniania jelitowego (co może być podejrzewane przez niskie stężenie fosforanów w moczu), wskaźnik TmP/GFR może być fałszywie niski, dopóki poziom fosforanów w surowicy nie zostanie przywrócony do normy.

Cechy	Opis
	Chociaż poziom FGF23 w osoczu jest zwykle podwyższony, prawidłowy poziomy FGF23 nie wyklucza XLH. Na poziom FGF23 wpływają również inne czynniki, w szczególności spożycie fosforanów w diecie i terapia witaminą D, dlatego zbadanie poziomu FGF23 daje najwięcej informacji u chorych nieleczonych. Poziomy FGF23 są podwyższone w kilku innych postaciach krzywicy hipofosfatemicznej, a prawidłowy zakres różni się znacznie w zależności od zastosowanego testu. Stężenie wapnia w surowicy zawiera się zwykle w dolnym zakresie normy, a stężenie wapnia w moczu jest niskie z powodu upośledzonej syntezy witaminy 1,25 (OH)2D, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonego wchłaniania wapnia w jelitach. Poziom parathormonu (PTH) zawiera się zwykle w górnej granicy normy lub jest nieznacznie podwyższony. Stężenie krążącej witaminy 1,25(OH)2D jest niskie lub niewłaściwie prawidłowy³ w warunkach hipofosfatemii.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Haffner 2019, Haffner 2025*

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Poniżej podsumowano zmiany patofizjologiczne i związane z nimi powikłania kliniczne u chorych XHL w zależności od miejsca występowania.

Tabela 4.
Powikłania związane z XLH

Narząd/układ	Zmiany patologiczne	Powikłania kliniczne
Kości	- Zaburzenia mineralizacji: podwyższona ilość niezmineralizowanego osteoidu w wyniku hipofosfatemii; - Obniżona produkcja kalcytriolu (w tym lokalnie); - Miejscowe hamowanie TnAP; - Nagromadzenie osteopontyny i peptydu zawierającego motyw ASARM; - Zmniejszone różnicowanie chondrocytów, upośledzające apoptozę chondrocytów przerostowych za pośrednictwem kaspazy; - Podwyższone stężenie pirofosforanu.	Krzywica lub osteomalacja. Zmniejszony wzrost kości długich. Deformacje kończyn dolnych. Pseudozłamania i złamania.
Chrząstki	- Deformacja kończyn dolnych ze zmienioną biomechaniką; - Mogą wystąpić wewnętrzne wady chrząstki stawowej.	Wczesna choroba zwyrodnieniowa stawów.
Nerki	- Zmiany patologiczne związane z terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D; - Wpływ FGF23 na reabsorpcję wapnia i sodu w kanalikach.	- Nefrokalcynoza; - Kamica nerkowa; - Przewlekła choroba nerek; - Nadciśnienie.
Układ sercowo-naczyniowy	- Obniżenie szybkości filtracji kłębuszkowej związane z terapią obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D; - Wtórna nadczynność przytarczyc; - Podwyższone wchłanianie zwrotne sodu w nerkach wywołane przez FGF23; - Bezpośredni wpływ FGF23.	- Nadciśnienie; - Możliwy przerost lewej komory.

³ Oznacza to, że stężenie witaminy 1,25(OH)2D powinno być niskie, gdy stężenie fosforu jest wysokie

Narząd/układ	Zmiany patologiczne	Powikłania kliniczne
Węzadła i ścięgna	- Bezpośredni wpływ FGF23; - Zwiększone obciążenie przyczepów ścięgniastych mięśni do kośćca z powodu wygięcia się kości.	Entezopatia.
Mięśnie	- Hipofosfatemia; - Możliwy bezpośredni wpływ FGF23.	Oslabienie, ból i sztywność mięśni. zmniejszona objętość mięśni, zmieniony skład mięśni szkieletowych.
Czaszka	- Podwyższona regulacja FGFR2 i FGFR3 oraz wiązanie FGF23 z FGFR2 i FGFR3; - Kostnienie czaszki na podłożu łącznotkankowym i chrzęstnym.	- Kraniosynostoza; - Zespół Arnolda-Chiari.
Kręgosłup	- Mineralizacja więzadła żółtego; - Kostnienie więzadła podłużnego przedniego i tylnego; - Przerost stawu międzywyrostkowego.	Zwężenie kanału kręgowego.
Zęby	- Bezpośredni wpływ FGF23 podczas wczesnego rozwoju zębów; - Akumulacja małych N-glikozylowanych ligandów wiążących integryny i peptydów zawierających motyw ASARM; - Miejscowe hamowanie TnaP.	- Martwica zębów z ciężkimi ropniami; - Zapalenie przyzębia; - Utrata zębów.
Uszy	- Zaburzona równowaga jonowa; - Zniekształcenie kości skroniowej; - Zapalenie; - Miejscowe hamowanie TnaP	Utrata słuchu. Upośledzenie słuchu może również objawiać się epizodycznym szumem w uszach i zawrotami głowy.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji ESCEO 2022

Dodatkowo u chorych z XLH może występować niekorzystny profil metaboliczny, którego wynikiem jest zwiększona częstość występowania nadwagi/otyłości (poprzez nieprawidłową regulację spożycia pokarmu, termogenezę i wydatkowanie energii) [NICE 2024].

Rokowanie

Na podstawie badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w 2019 r stwierdzono, że w przypadku chorych z XLH istnieje ryzyko przedwczesnego zgonu względem populacji zdrowych osób [Hawley 2019].

Wynika to z długotrwałego stosowania opioidów, wpływu choroby na zdrowie psychiczne oraz skutki uboczne terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D, w tym nadczynność przytarczyc, oraz długoterminowych działań niepożądanych takich jak uszkodzenie nerek. Objawy XLH (zwiększone prawdopodobieństwo złamań i zmniejszona ruchomość związana ze złamaniami i bólem, zwiększony przyrost masy ciała z powodu zmniejszonej ruchomości) również przyczyniają się do zwiększonego ryzyka wcześniejszego zgonu [NICE 2024]. Śmiertelność u chorych na XLH może być również zwiększona z powodu niskiego statusu społeczno-ekonomicznego [NICE 2024].

Rokowanie w późniejszym życiu u chorych optymalnie leczonych może być znacznie poprawione w porównaniu z osobami nieodpowiednio lub niedostatecznie leczonymi, chociaż efekt ten może być trudny do oszacowania. Poprawa homeostazy fosforanów może wiązać się z trwałymi korzyściami u chorych, które są wynikiem poprawy w obrębie przebudowy szkieletu [Glorieux 2022].

3.6. Epidemiologia

Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie XLH rozpoznawana jest najczęściej. Częstość występowania szacuje się na 1/20 000 urodzeń. Inne źródła podają częstość występowania wynoszącą 1,4 na 100 000 w Wielkiej Brytanii czy 1,7 na 100 000 w Norwegii [Rekomendacja 83/2023].

Dane epidemiologiczne dla Polski

XLH nie posiada konkretnego kodu Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10. XLH można sklasyfikować do jednej z chorób w grupie ICD-10: E83.3 "Zaburzenia przemian fosforu" z następującymi podkategoriami:

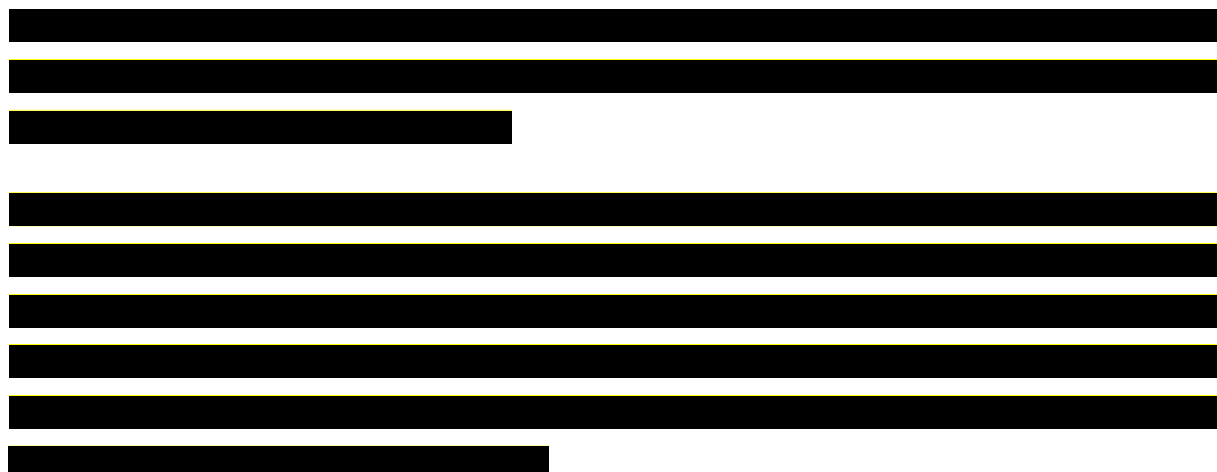
- E83.30 Zaburzenia przemian fosforu, nieokreślone;
- E83.31 Hipofosfatemia rodzinna / Dziedziczna krzywica hipofosforanowa obejmująca XLH;
- E83.32 Dziedziczna krzywica zależna od witaminy D;
- E83.39 Inne zaburzenia przemian fosforu.

Dostępne są polskie dane dot. liczby chorych z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10.

Tabela 5.
Liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10: E83.3 w latach 2015-2020 w Polsce

Populacja	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Łącznie	176	303	461	423	315	299

Źródło: opracowanie własne na podstawie *danych NFZ*



Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Crysvita®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Epidemiologia dla innych krajów europejskich

Częstość występowania XLH w innych krajach europejskich raportowana w rejestrach lub badaniach obserwacyjnych została przedstawiona poniżej.

Tabela 6.
Dane epidemiologiczne dotyczące XLH

Badanie	Dane epidemiologiczne
Badanie duńskie	Badanie duńskie – w badaniu wykorzystano szpitalną dokumentację medyczną i kody ICD8/10 dla krzywicy w celu identyfikacji chorych skierowanych na leczenie lub wypisanych z leczenia w czasie 20 lat (1985–2005) na terenie południowej Danii. Chorobowość wśród osób w wieku od 0 do 0,9 lat wynosiła 3,9 na 100 000, natomiast w wieku od 0 do 14,9 lat wynosiła 4,8 na 100 000. Ograniczeniem badania jest m.in. fakt, że jest to badanie regionalne i istnieje możliwość przemieszczania się chorych do/z obszaru objętego badaniem podczas jego trwania, co może zawyżać oszacowanie ryzyka.
Badanie brytyjskie	Współczynnik chorobowości na XLH został oszacowany na podstawie danych podstawowej opieki zdrowotnej z lat 1995-2016 dla ponad 11 milionów chorych (około 7% populacji). Przeprowadzono dwie analizy: główna analiza obejmowała wszystkie możliwe przypadki, podczas gdy druga obejmowała tylko prawdopodobne i wysoce prawdopodobne przypadki. W głównej analizie oszacowana częstość występowania XLH w latach 1995-1999 wyniosła 3,1 na 1 000 000, a w latach 2012-2016 wyniosła 14,0 na 1 000 000. Ponadto częstość występowania XLH wzrosła u dorosłych z 1,8 do 13,3 chorych na 1 000 000, porównując badania z lat 1995-1999 z badaniami z okresu 2012-2016. W analizie obejmującej tylko prawdopodobne i wysoce prawdopodobne przypadki częstość występowania XLH w latach 1995-1999 wyniosła 3,0 na 1 000 000, a w latach 2012-2016 wyniosła 8,1 na 1 000 000. Podobnie jak w głównej analizie, częstość występowania XLH wzrosła u dorosłych z 1,8 do 6,7 chorych na

Badanie	Dane epidemiologiczne
	1 000 000, porównując badania z lat 1995-1999 z badaniami z okresu 2012-2016.

Źródła: opracowanie własne na podstawie publikacji [redacted], Beck-Nielsen 2009, Rafaelsen 2016, Hawley 2019

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższym rozdziale opisano opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu XLH przez zagraniczne organizacje. Przedstawiony został również sposób ich finansowania w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Łącznie przeanalizowano 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje. Nie zidentyfikowano polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia XLH u dorosłych.

W analizie uwzględniono zaktualizowane w 2025 roku wytyczne *Haffner 2019* które zostały zaadaptowane przez inne europejskie towarzystwa⁴. W 2022 roku opublikowano konsensus grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy, Choroby Zwyrodnieniowej Stawów (ESCEO) dotyczący oceny, rozpoznania i leczenia chorych na XLH – *ESCEO 2022*.

Odnalezione wytyczne wskazano w tabeli poniżej.

Wytyczne zagraniczne

Wytyczne	Cel
ESCEO 2022	Diagnostyka i leczenie XLH
Haffner 2025	

⁴ W ramach wykonanego przeglądu odnaleziono również dokument *González-Lamuño 2022*, który stanowi adaptację wytycznych *Haffner 2019* do warunków hiszpańskiej praktyki klinicznej. Wytyczne te są zbieżne w zakresie kluczowych założeń leczenia chorych na XLH. Inny odnaleziony dokument *Laurent 2021*, to opinia ekspertów belgijskich, która również stanowi adaptację wytycznych *Haffner 2019*. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego opisu powyższych dokumentów.

Rutynowe leczenie bezobjawowych dorosłych chorych nie jest zalecane do momentu wystąpienia pseudozłamań.

Aby zmniejszyć osteomalację i jej konsekwencje oraz poprawić zdrowie jamy ustnej u objawowych chorych⁵ na XLH można zastosować leczenie które obejmuje terapię skojarzoną **doustnym fosforem** (sole fosforanowe) z **aktywną witaminą D**. Zalecany zakres dawek wynosi 0,50–0,75 i 0,75–1,5 g dziennie dla kalcytriolu i alfakalcydolu [González-Lamuno 2022]. W najnowszych wytycznych zalecaną minimalną dawkę stanowi 200–1,600 mg dziennie fosforanu (w oparciu o pierwiastkowy fosfor) [Haffner 2025]. Doustny fosforan w skojarzeniu z aktywną witaminą D do niedawna stanowił jedyną opcję leczenia w XLH.

Ponadto, zaleca się, jeśli to konieczne, stosowanie leczenia przeciwbólowego oraz podejmowanie odpowiedniej aktywności fizycznej, rehabilitacji i fizjoterapii. U chorych należy ocenić konieczność ortopedycznego leczenia chirurgicznego oraz obecność powikłań stomatologicznych.

Zgodnie z zaleceniami ekspertów klinicznych leczenie **burosumabem** można rozważyć jako II linię leczenia u dorosłych chorych na XLH z następującymi cechami:

- uporczywy ból kości i/lub stawów z powodu XLH i/lub osteomalacji ograniczający codzienne czynności (wykluczając, że ból jest związany z innymi powszechnymi schorzeniami, takimi jak choroba zwyrodnieniowa stawów, spondyloartroza lub zwężenie kanału kręgowego i inne);
- zmiany rzekomo-złamaniowe lub złamania związane z osteomalacją;
- niewystarczająca odpowiedź lub oporność na terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D [ESCEO 2022, Haffner 2025].

Leczenie BUR zaleca się rozważyć również u chorych nietolerujących terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

⁵ tj. u chorych z bólem mięśniowo-szkieletowym, pseudozłamaniami, problemami stomatologicznymi, planowanym zabiegiem ortopedycznym lub stomatologicznym lub biochemicznymi dowodami osteomalacji ze wzrostem stężenia ALP specyficznej dla kości w surowicy

Tabela 7.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X

Organizacja i rok wydania wytycznych	Leczenie	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
Haffner 2025	Burosumab	- Zaleca się leczenie burosumabem u chorych charakteryzujących się: - z pseudozłamaniami lub niewystarczającą odpowiedzią układu mięśniowo-szkieletowego na terapię doustnymi fosforanem i aktywną witaminą D [słaba, C], - u których występują objawy działań niepożądanych lub oznaki nietolerancji terapii doustnymi fosforanami i aktywną witaminą D, w tym postępująca nefrokalcynoza, kamienie nerkowe, hiperkalcemiczna nadczynność przytarczyc, uporczywy dyskomfort żołądkowo-jelitowy i/lub biegunka [słaba, C]; - Zalecaną dawką początkową burosumabu to 1,0 mg/kg mc. (zaokrąglonej do najbliższych 10 mg do maksymalnej dawki 90 mg) co 4 tygodnie [umiarkowana, B]; - Nie należy stosować jednocześnie burosumabu i leczenia doustnym fosforanem i/lub aktywną witaminą D w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub jeśli poziom fosforanów zawiera się w zakresie normy prawidłowej dla wieku przed rozpoczęciem leczenia [umiarkowana, X]; - Na początku leczenia, aby wykluczyć hiperfosfatemie, zaleca się kontrolę stężenia fosforu na czczo między iniekcjami, najlepiej co 7-11 dni od ostatniej dawki. Po osiągnięciu stałego stężenia, które można ocenić po 2 miesiącach stosowania stałej dawki burosumabu, stężenie fosforu można oceniać pomiędzy iniekcjami [słaba, C]; - U chorych, u których nie występuje wystarczająca odpowiedź na leczenie burosumabem, sugerowane jest zwiększenie dawki do maksymalnie 90 mg, utrzymując stężenie fosforanów w surowicy poniżej górnej granicy normy [słaba, D]; - U chorych, którzy nie reagują na leczenie burosumabem sugerowane jest rozważenie diagnostyki pod kątem przewlekłej niedoczynności przytarczyc oraz niedoboru wapnia (niedobór wapnia i/lub witaminy D) jako potencjalnych przyczyn oporności chorego na leczenie. Jeśli burosumab jest podawany przez chorego samodzielnie lub przez członków rodziny, należy wziąć pod uwagę nieprzestrzeganie schematu leczenia i/lub błędy w podaniu burosumabu [słaba, C]; - Nie należy podać leku, jeśli stężenie fosforu na czczo jest powyżej górnej granicy normy [silna, X]. Leczenie można wznowić po osiągnięciu stężenia fosforu poniżej normy, podając ok. połowę poprzedniej dawki burosumabu [umiarkowana, C]; - Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych u aktywnych seksualnie płodnych kobiet w trakcie leczenia burosumabem [silna, X]; - Leczenie burosumabem należy przerwać, jeśli: - Gdy kobieta planuje ciążę lub gdy ciąża zostanie stwierdzona [silna, X], - Występują objawy reakcji alergicznych związanych z leczeniem burosumabem, w tym wysypka, obrzęk powiek, ust i/lub warg, świąd całego ciała oraz kołatanie serca lub tachykardia [umiarkowana, X]; - Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy u chorych z obniżoną czynnością nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) [silna, X].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Leczenie	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
ESCEO 2022		Leczenie burosumabem można rozważyć jako II linię u dorosłych chorych na XLH z osteomalacją oraz pseudozłamaniami, którzy nie odpowiadają na terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D lub u chorych, którzy nie tolerują takiego leczenia.
Haffner 2025	Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywna witamina D	- Rutynowe leczenie bezobjawowych dorosłych chorych na XLH nie jest zalecane [umiarkowana, C]; - Zaleca się leczenie dorosłych chorych ze znacznymi objawami oraz manifestacjami XLH, w tym pseudozłamaniami, bólem mięśniowo-szkieletowym, sztywnością. Nieprawidłowościami biochemicznymi (podwyższona całkowita lub kostno specyficzna fosfataza alkaliczna) i/lub radiologicznymi sugerującymi osteomalację, po wykluczeniu innych przyczyn [umiarkowana, B]; - Zaleca się rozważenie leczenia u chorych poddawanych planowanej operacji ortopedycznej lub operacji wszczepienia implantu stomatologicznego [umiarkowane, C] - Zaleca się przyjmowanie aktywnej witaminy D i fosforanów doustnych (soli fosforanowych) u objawowych chorych z biochemicznymi i/lub klinicznymi objawami osteomalacji, bólem lub sztywnością układu mięśniowo-szkieletowego [umiarkowana, B]. - U dorosłych chorych zaleca się stosowanie doustnych suplementów fosforanowych w skojarzeniu z aktywną witaminą D [umiarkowana, B]; - Zalecane jest stosowanie znacznie niższych dawek aktywnej witaminy D oraz doustnego fosforanu niż stosowane u dzieci [umiarkowane, C]. Zalecany zakres dawki fosforanu to 200-1600 mg/dobę (na podstawie fosforu elementarnego), 0,25 -0,75 µg/dobę kalcytriolu oraz 0,5-1,5 µg/dobę alfakalcydolu [umiarkowana, C]; - Zalecana początkowa dawka doustnego fosforanu to 200-500 mg/dobę (na podstawie fosforu elementarnego), którą najlepiej przyjmować w co najmniej trzech równomiernie rozłożonych dawkach [słaba, D]; - Dawki aktywnej witaminy D oraz doustnego fosforanu powinny być dostosowane na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz działań niepożądanych leczenia [umiarkowana, B]; - Zaleca się zmniejszyć dawkę aktywnej witaminy D u chorych, u których przewiduje się długotrwałe unieruchomienie, aby zapobiec hiperkalciurii i hiperkalcemii [słaba, D].
ESCEO 2022		- Zaleca się stosowanie analogów witaminy D w monoterapii (alfakalcydol 0-1,5 µg/dobę raz dziennie lub kalcytriol 0-1,0 µg/dobę w 1 lub dwóch dawkach) lub w skojarzeniu z fosforanami w równych dawkach w czasie doby, łącznie 0-2 000 mg/dobę. Leczenie należy rozważyć także u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Brak danych dotyczących efektów leczenia kobiet po menopauzie oraz brak spójnych danych dotyczących leczenia entezopatii; - U chorych odczuwających ból kości z powodu osteomalacji, złamań lub pseudozłamań stosuje się leczenie przeciwbólowe; - Należy ocenić konieczność ortopedycznego leczenia chirurgicznego oraz obecność powikłań stomatologicznych; - Leczenie chorych bezobjawowych nie jest zalecane do momentu wystąpienia pseudozłamań, nawet bez objawów; - Zaleca się regularną aktywność fizyczną oraz fizjoterapię, aby uzyskać poprawę w zakresie siły mięśni, bólu pleców, bólu i sztywności stawów oraz zwiększyć sprawność ruchową.

Siłę i poziom dowód w wytycznych *Haffner 2025* określono na podstawie jakości dowodów oraz dominacji korzyści nad ryzykiem lub szkody nad korzyścią. Jeśli dowody wskazują na wyraźną korzyść, która nie jest kompensowana przez istotne szkody lub koszty lub wyraźne szkody nie są kompensowane przez istotne korzyści, zalecenia są silniejsze [AAP 2004, Flynn 2017, Haffner 2019]. Jakość dowodów została oceniona jako wysoka (A), umiarkowana (B), niska (C), bardzo niska (D) lub nie dotyczy (X). Jakość dowodów określona jako X dotyczy wyjątkowych sytuacji, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych a korzyści lub szkody wyraźnie dominują.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się, iż w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej, w przypadku dorosłych z objawową XLH zaleca się wdrożenie leczenia, na które składa się doustne podawanie mieszanek fosforanowych w kilku (4-5) dawkach dziennie i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol). Najnowsze wytyczne rekomendują leczenie burosumabem objawowych dorosłych chorych z pseudozłamaniem lub niewystarczającą odpowiedzią układu mięśniowo-szkieletowego na terapię doustnym fosforanem i aktywną witaminą D [Haffner 2025].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia burosumabem jest aktualnie refundowana w Polsce w ramach *Programu lekowego B.151. Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH)* jedynie w populacji dzieci w wieku ≥ 1 r.ż. oraz młodzieży, u której nie nastąpiło zamknięcie płytki wzrostowej (chrząstki nasadowej). Ukończenie przez chorego 18 r.ż. stanowi obecnie kryterium wyłączenia chorego z programu.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na brak odpowiedniej rejestracji i/lub refundacji w Polsce, w ramach importu docelowego we wskazaniu XLH do Polski sprowadzane mogą być następujące produkty lecznicze: One-Alfa[®], Reducto Specjal[®], Alpha D3[®], Phosphoneuros[®], Alfacalcidol[®].

Produkt leczniczy Alfadiol[®] zawierający substancję czynną alfakalcidol był refundowany w analizowanym wskazaniu do końca 2021 roku. Następnie lek ten przestał być refundowany, zgodnie z Komunikatem MZ z dnia 22.09.2022 r., z uwagi na wycofanie leku przez podmiot odpowiedzialny [Komunikat MZ].

⁶ [REDACTED]

⁷ [REDACTED]

⁸ Rada Przejrzystości w *Stanowisku nr 30/2023 z dnia 20 marca 2023 roku* uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację leku One-Alfa[®] (alfacalcidol) we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH) w ramach importu docelowego [SRP 30/2023]. Alfacalcidol jest wskazany u dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w leczeniu hipokalcemii, wtórnej nadczynności przytarczyc oraz osteodystrofii. Oceniane wskazanie tj. krzywica hipofosfatemiczna jest zatem wskazaniem poza rejestracyjnym.

⁹ Rada Przejrzystości w *Stanowisku nr 3/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku* uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Reducto specjal[®] (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna w ramach importu docelowego. Wskazano iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zastąpienie stosowanej obecnie u wszystkich chorych technologii, jaką jest roztwór magistralny zawierający jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu [Rekomendacja 3/2023].

Produkt leczniczy Detriol® jest finansowany w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej [Obwieszczenie MZ, ChPL Detriol®].

3.7.3. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna

Obciążenie chorobą

Szttywność stawów lub ograniczony zakres ruchu występuje u ponad 90% dorosłych z XLH i prawdopodobnie przyczynia się do rozwinięcia choroby zwyrodnieniowej stawów [Skrinar 2019]. Upośledzona mineralizacja kości u chorych z XLH może sprawiać że złamania goją się powoli [NICE 2024].

Większość dorosłych z XLH cierpi na bóle stawów lub kości, a wielu z nich doświadcza bólu codziennie. Ból kości jest jednym z najczęstszych klinicznych skutków osteomalacji, podczas gdy ból stawów jest spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów, która pojawia się jako konsekwencja obciążania związanego z nierównością bioder, kolan i kostek [Skrinar 2019, Lo 2020]. Eksperti NICE wskazują, że ból stanowi znaczną część życia z XLH, a radzenie sobie z rozdzierającym, promieniującym bólem kości często wiąże się ze stosowaniem opioidów.

Aby uniknąć bólu, chorzy z XLH mogą ograniczać swoje ruchy, co powoduje usztywnienie mięśni, a w konsekwencji utrudniać kontrolowanie masy ciała [NICE 2024]. Ograniczenia fizyczne i ból związany z XLH mogą mieć wpływ na zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności i ograniczać ich życie towarzyskie/ rodzinne [NICE 2024].

Większość dorosłych z XLH odczuwa zmęczenie (objawy zmęczenia zgłasza 83-86% chorych) oraz smutek, przygnębienie i frustrację związane z chorobą [Theodore-Okłota 2018, Che 2016]. XLH ma negatywny wpływ na jakość życia chorych [NICE 2024]. Złamania, np. kości udowej, miednicy, stopy lub kręgow kręgosłupa również mogą mieć długoterminowy wpływ na związaną ze zdrowiem jakość życia [NICE 2024].

XLH jest chorobą genetyczną, więc choroba może występować jednocześnie u kilku członków jednej rodziny. W konsekwencji osoby zdrowe lub osoby z łagodniejszymi objawami XLH mogą być zmuszeni przerwać dotychczasową pracę by opiekować się ciężko chorymi członkami rodziny. Ponieważ XLH jest chorobą postępującą, obciążenie opiekuna może wzrastać z czasem wraz ze zwiększeniem nasilenia objawów XLH. Gdy chory z XLH osiąga starszy

wiek, może być potrzebne dodatkowe zewnętrzne wsparcie, oprócz wsparcia rodziny [NICE 2024].

W związku z tym XLH może wiązać się ze zwiększonym prawdopodobieństwem niższego statusu społeczno-ekonomicznego osób z tą chorobą. Wynika to z ograniczeń zdolności do pracy chorych oraz ich opiekunów. Trudności ze znalezieniem pełnoetatowego zatrudnienia w dorosłym życiu mogą być również powiązane ze skutkami wczesnych problemów mięśniowo-szkieletowych związanych z XLH – które pogarszają się z czasem, ponieważ XLH jest stanem postępującym, i koniecznością opuszczania zajęć szkolnych z powodu operacji [NICE 2024].

Niezaspokojona potrzeba medyczna

XLH, jak wskazano powyżej, wiąże się z przewlekłym bólem kości, złamaniami, osłabieniem mięśni, zmęczeniem, utratą zębów, utratą słuchu i wczesnym zapaleniem stawów. Stosowana obecnie, jako standard postępowania u dorosłych, terapia obejmuje doustne podawanie soli fosforanowych i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol). Fosforan podawany doustnie jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim i wydalany z moczem w czasie kilku godzin, dlatego też należy go podawać kilka razy dziennie, co oznacza, że stężenie fosforanów w surowicy może się wahać w czasie dnia. Terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D z uwagi na konieczność częstego stosowania jest bardzo uciążliwa dla chorych [SMC 2023].

Należy zauważyć iż terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D nie wpływa na patofizjologię hipofosfatemii wywołanej przez FGF23, tylko przejściowo zwiększa stężenie fosforu w surowicy, ponieważ dość szybko stężenia powracają do wartości wyjściowych. Celem przyjmowania doustnych fosforanów nie jest zatem normalizacja stężenia fosforanów w surowicy. Wynika to z faktu, że dawki potrzebne do normalizacji są na ogół nie możliwe do zastosowania z uwagi na możliwe skutki uboczne [NICE 2024]. Fosforany mogą ponadto powodować działania niepożądane takie jak objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności i bóle brzucha) a aktywne analogi witaminy D mogą zwiększyć ryzyko kalcynozy nerek [Rekomendacja 30/2023].

Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych obejmują także okresowo występujące trudności z dostępnością mieszanki fosforanów i trudności z dostępnością analogu witaminy D3 (np. zaprzestanie produkcji na terenie Polski). Procedura

sprowadzania leków poprzez import docelowy jest żmudna i długotrwała [AWA OT.423.1.18.2023].

Podsumowując, terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D nie ma wpływu na patofizjologię choroby – jej celem jest jedynie złagodzenie objawów naturalnego przebiegu choroby. Terapia ta ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka, często jest źle tolerowana i obciążająca dla chorych (częste dawkowanie) i wymaga ścisłego monitorowania. Do długotrwałych działań niepożądanych doustnego przyjmowania fosforanów i aktywnej witaminy D zalicza się m.in.: postępującą nefrokalcynozę, kamicę nerkową, hiperkalcemiczną nadczynność przytarczyc, uporczywe dolegliwości żołądkowo-jelitowe i (lub) biegunkę. Korzyści kliniczne wynikające ze standardowego leczenia są nieoptymalne, a przy niewłaściwie kontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby prowadzą do rozwoju poważnych powikłań, w tym w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Postępująca XLH zwiększa także ryzyko przedwczesnego zgonu chorego.

W rozpatrywanej populacji chorych dorosłych z XLH istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu chorych do dobrze tolerowanego leczenia, które normalizuje stężenie fosforanów. Sytuację dorosłych chorych w omawianym wskazaniu mógłby poprawić dostęp do optymalnego leczenia XLH, tj. objęcie finansowaniem ze środków publicznych burosumabu. Eksperci kliniczni, m.in. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska (Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej) także wskazują, iż leczeni burosumabem powinni być wszyscy chorzy z rozpoznaniem XLH; nie wyłączając dorosłych chorych cierpiących entezopatie [AWA OT.423.1.18.2023].

[REDACTED]

Lek Crysvita® (burosumab) to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu fibroblastów 23. Burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D w surowicy [ChpL Crysvita®]. Burosumab, ze względu na innowacyjny mechanizm działania,

bezpośrednio wpływa na stężenie fosforanów w surowicy gdyż poprzez wiązanie się z FGF23 i hamowanie jego sygnału, zwiększa wchłanianie zwrotne w kanalikach nerkowych i wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego, ostatecznie poprawiając mineralizację kości i zmniejszając chorobę kości. Zatem terapia BUR wpływa poprzez normalizację stężenia fosforanów na patofizjologię choroby, a nie wyłącznie jej objawy [Lyseng-Williamson 2018].

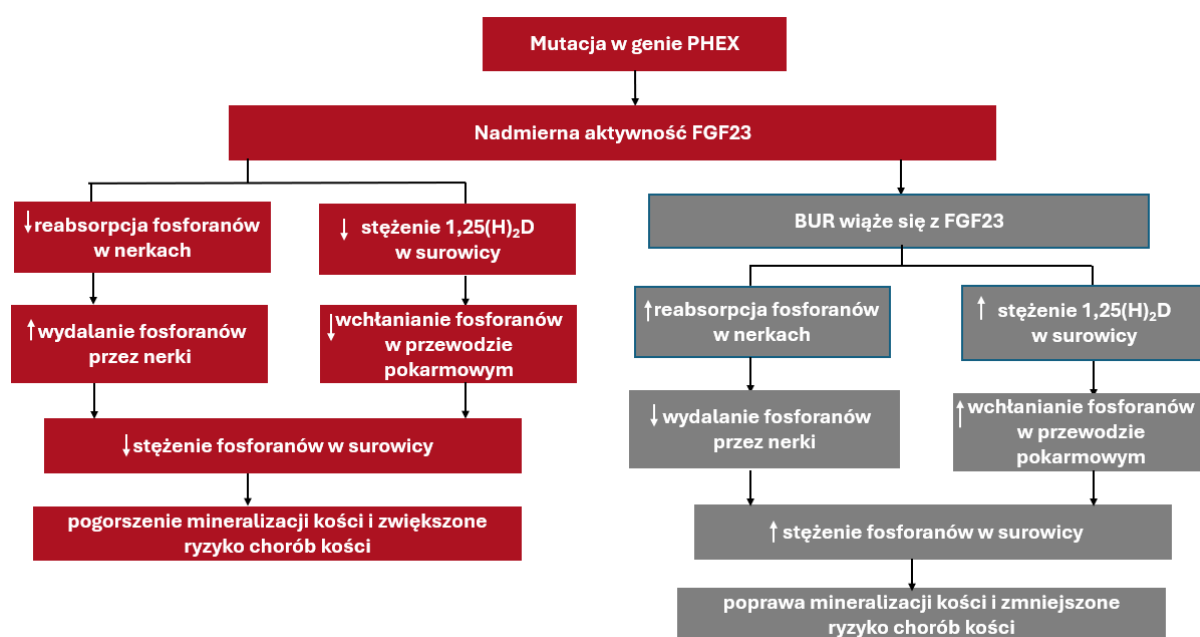
Co ważne, burosumab jest podawany u dorosłych jako zastrzyki podskórne co 4 tygodnie. Leczenie burosumabem jest zatem mniej uciążliwe dla chorego w porównaniu do terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D.

Obecnie terapia burosumabem jest dostępna w Polsce jedynie dla chorych poniżej 18 r.ż. [Obwieszczenie MZ].

Na poniższym schemacie przedstawiono mechanizm działania burosumabu w leczeniu XLH.

Rysunek 4.

Uproszczona patofizjologia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X i mechanizm działania burosumabu w leczeniu XLH



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Lyseng-Williamson 2018

Podsumowując, terapia BUR może zahamować, lub co najmniej spowolnić a być może również doprowadzić do cofnięcia się niektórych następstw XLH. Korzyści z zastosowania terapii BUR w zakresie zmniejszenia bólu i sztywności ból mogą wywierać pozytywny wpływ na mobilność chorych oraz wykonywanie codziennych czynności i kontynuowanie zatrudnienia

lub edukacji [SMC 2023]. Terapia BUR może pozwolić na ograniczenie środków publicznych wydatkowanych na leczenie powikłań oraz pomoc społeczną dla chorych i ich opiekunów, ale także poprawić jakość życia chorych [SMC 2023].

XLH jest postępującą chorobą, więc im szybciej chory otrzyma skuteczne leczenie, tym większe prawdopodobieństwo, że dłużej będzie niezależny od pomocy innych i zachowa dobrą jakość życia bez konieczności zmiany stylu życia. Oczekuje się, że wczesne leczenie opóźni/zapobiegne wczesnemu wystąpieniu choroby zwyrodnieniowej stawów, zmniejszając ból, sztywność i entezopatię, poprawiając ruchomość i zwiększając poziom aktywności fizycznej chorych [SMC 2023].

4. Interwencja – burosumab

Produkt leczniczy Crysvita® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 lutego 2018 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 21 lutego 2022 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Kyowa Kirin Holdings B.V. Produkt leczniczy Crysvita® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawkach: 10 mg, 20 mg i 30 mg.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Crysvita® otrzymał status **leku sierocego (lek stosowany w chorobie rzadkiej)** przyznany przez EMA. EMA definiuje lek jako "sierocy" jako lek stosowany w diagnostyce, prewencji lub terapii zagrażającego życiu lub przewlekłego, poważnie wyniszczającego stanu chorobowego dotykającego nie więcej niż 5 na 10 000 osób z populacji Unii Europejskiej. Status leku sierocego, przyznany przez EMA 15 października 2014 r. został utrzymany w ramach oceny w czerwcu 2022 r. [EMA 2022].

Z kolei FDA przyznała produktowi leczniczemu Crysvita® status „*terapii przełomowej*”. W ramach tego statusu instytucja przekazuje producentowi wytyczne efektywnego rozwoju leku oraz przyspiesza przegląd leków stosowanych w terapii poważnych schorzeń, dla których istnieją dowody o istotnej przewadze nad innymi dostępnymi terapiami. Podmiot odpowiedzialny został również objęty programem promującym rozwój nowych leków oraz produktów biologicznych stosowanych w zapobieganiu chorobom rzadkim u dzieci oraz ich leczeniu [FDA 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Crysvita®

Kod ATC¹⁰	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości. Kod ATC: M05BX05.
Działanie leku	Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23 burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksyvitaminy D w surowicy.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Crysvita® jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych.

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	Produkt leczniczy Crysvita® jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi, których nie można poddać leczniczej resekcji albo zlokalizować, u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie (XLH):</u> Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D (np. kalcytriolu) 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Można rozpocząć lub kontynuować zastępowanie lub uzupełnianie witaminy D (w postaci nieaktywnej) zgodnie z lokalnymi wytycznymi, jednocześnie monitorując stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. W chwili rozpoczęcia leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo powinno być poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku. <u>Dawkowanie u osób dorosłych:</u> Zalecana dawka początkowa 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. Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczyć 2 tygodnie po poprzedniej dawce burosumabu. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy zawiera się w granicach normy, należy kontynuować podawanie tej samej dawki. <u>Zmniejszanie dawki:</u> Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy w czasie 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabu stężenie fosforanów w surowicy musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki początkowej do maksymalnej dawki 40 mg, z dawkowaniem co 4 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy należy ponownie oznaczyć 2 tygodnie po dowolnej zmianie dawkowania. Aby zmniejszyć ryzyko mineralizacji ektopowej, zaleca się dążenie do osiągnięcia stężenia fosforanów w surowicy na czczo mieszczącego się w dolnej części zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku. <u>Pominięcie dawki:</u> Jeśli jest to konieczne ze względów praktycznych, produkt leczniczy może być podany do 3 dni przed datą lub po dacie zaplanowanego leczenia. Jeśli chory pominie dawkę, należy jak najszybciej wznowić podawanie burosumabu w przepisanej dawce. <u>Sposób podawania:</u> Do podania podskórnego. Burosumab należy wstrzykiwać w górną część ramienia, brzuch, pośladek lub udo. Maksymalna objętość produktu leczniczego w pojedynczym wstrzyknięciu wynosi 1,5 ml. Jeśli w dniu podania dawki wymagane jest podanie objętości przekraczającej 1,5 ml, całkowita objętość produktu leczniczego musi zostać podzielona i podana co najmniej w dwóch różnych miejscach wstrzyknięcia. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i prowadzić szczegółową obserwację w kierunku wystąpienia możliwych reakcji. W przypadku niektórych chorych może być odpowiednie podawanie samodzielne lub przez opiekuna. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie pierwszej dawki po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki powinno zostać przeprowadzone pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Szczegółowa „Instrukcja stosowania” przeznaczona dla chorego znajduje się na końcu ulotki dla chorego.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Produkt leczniczy Crysvita® ma być dostępny w ramach Programu Lekowego. LECZENIE CHORYCH NA HIPOFOSFATEMIĘ SPRZĘŻONĄ

	Z CHROMOSOMEM X (XLH) (ICD-10: E.83.3) [Obwieszczenie MZ, Załącznik B.151.]
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych z metabolicznymi chorobami kości.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<u>Przeciwwskazania</u> - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Jednoczesne podawanie z doustnymi fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D - Stężenie fosforanów w surowicy na czczo powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, z powodu ryzyka hiperfosfatemii - Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub schyłkowa niewydolnością nerek. Obserwowano przypadki mineralizacji ektopowej, objawiającej się wapnicą nerek, u chorych z XLH leczonych doustnie fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D. Należy odstawić te produkty lecznicze na co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia burosumabem. Burosumab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami produktu leczniczego Crysvita® w trakcie badań klinicznych u osób dorosłych z XLH i u osób dorosłych z TIO, według danych z zakończonych badań długoterminowych obejmujących okres maksymalnej ekspozycji na burosumab wynoszący 300 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa), były: <u>ból pleców (30%), reakcje w miejscu podania (29%), ból głowy (28%), zakażenie zęba (28%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), kurcze mięśni (18%), zespół niespokojnych nóg (16%), zawroty głowy (16%) i zaparcia (13%).</u>
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych wapnicy nerek jest zalecane na początku leczenia i co 6 miesięcy przez pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie co roku. Zalecane jest monitorowanie aktywności fosfataz alkalicznych w osoczu, a także stężenia wapnia, parathormonu i kreatyniny co 6 miesięcy lub zgodnie ze wskazaniami. Proponuje się monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów w moczu co 3 miesiące. Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy na czczo, ze względu na ryzyko hiperfosfatemii. Zalecane jest okresowe przeprowadzanie pomiarów po posiłkowego stężenia fosforanów w surowicy. Zalecane są okresowe pomiary stężenia parathormonu w surowicy. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i prowadzić szczegółową obserwację miejsca wstrzyknięcia w kierunku wystąpienia objawów możliwych reakcji nadwrażliwości.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Crysvita® jest obecnie finansowany w Polsce w ramach <i>Programu lekowego B.151. Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) jedynie w populacji dzieci w wieku ≥1 r.ż. oraz młodzieży</i> , u której nie nastąpiło zamknięcie płytki wzrostowej (chrząstki nasadowej). Ukończenie przez chorego 18 r.ż. stanowi obecnie kryterium wyłączenia chorego z programu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Crysvita®, Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania burosumabu

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania burosumabu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania produktu leczniczego Crysvita® w populacji dorosłych.

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Crysvita® wydanych przez zagraniczne organizacje oraz opublikowanych w języku angielskim (nie uwzględniano dokumentów HAS wydanych w języku francuskim¹² oraz G-BA wydanych w języku niemieckim):

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CADTH¹³ (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁴ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NCPE (Krajowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii) – <https://www.ncpe.ie/>;

¹¹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹² Uwzględniono dokument HAS wydany w języku angielskim

¹³ 5 września 2024 r. CADTH zmieniła nazwę na CDA-AMC, <https://www.cda-amc.ca/>

¹⁴ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji: CADTH 2024, NCPE 2024, NICE 2024, AWMSG 2022, G-BA 2022, PBAC 2022, PBAC 2022a i HAS 2021 oceniających finansowanie produktu leczniczego Crysvita® w leczeniu dorosłych chorych na XLH. Dodatkowo planowane jest wydanie rekomendacji dla burosumabu w leczeniu XLH u dorosłych przez SMC [SMC 2024].

Pozytywną rekomendację wydał CADTH w 2024 r. dla finansowania burosumabu w leczeniu dorosłych chorych na XLH z obecnością bólu kości związanego z chorobą lub osteomalacją, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D lub wystąpiła oporność na to leczenie. W tym samym roku pozytywną decyzję dotyczącą refundacji BUR w leczeniu dorosłych chorych na XLH wydał też NICE. W 2022 r. pozytywną rekomendację wydał PBAC (PBAC 2022a) dla populacji dzieci i dorosłych chorych na XLH rozpoznaną badaniami genetycznymi i/lub na podstawie badań klinicznych lub laboratoryjnych. PBAC uprzednio wydała negatywną rekomendację ze względu na zbyt wysoki inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).

Z kolei negatywną rekomendację wydał NCPE w 2024 r., argumentując, że nie udowodniono, czy burosumab działa tak samo lub lepiej niż inne metody terapeutyczne. Stwierdzono również, że cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH. Na stronie AWMSG przedstawiono jedynie informację, że produkt leczniczy spełnia kryteria wykluczenia związane z finansowaniem leku. Oświadczenie to wydano 13.05.2021 r. na podstawie rekomendacji NICE, jednak organizacja ta zaktualizowała swoje stanowisko 7 sierpnia 2024 r. Można zatem przypuszczać, że stanowisko AWMSG jest nieaktualne. Z kolei G-BA w 2022 r. uznała, że nie jest możliwa ocena dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania BUR w porównaniu z aktywnym komparatorem, ze względu na brak odpowiednich badań przedstawionych przez producenta leku.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo rekomendacje dla dorosłych (nie uwzględniano informacji dotyczących populacji pediatrycznej).

Tabela 9.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Crysvita® wydanych przez zagraniczne organizacje

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2024	Pozytywna	Dorośli i dzieci chorzy na XLH	CADTH rekomenduje refundację BUR w leczeniu dorosłych chorych na XLH (szczegółowe wymogi dot. rozpoznania wskazano w rekomendacji) z obecnością bólu kości związanego z chorobą lub osteomalacją, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D lub wystąpiła oporność na to leczenie. Producent leku zobowiązany jest pokryć testy diagnostyczne w kierunku mutacji genu PHEX.
NCPE 2024	Negatywna	Dorośli chorzy na XLH	NCPE nie rekomenduje finansowania BUR u dorosłych chorych na XLH, u których utrzymują się objawy choroby mimo terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D lub którzy nie tolerują takiego leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Według NCPE nie jest udowodnione, czy lek działa tak samo lub lepiej niż inne metody terapeutyczne. Stwierdzono, że cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH.
NICE 2024	Pozytywna	Dorośli chorzy na XLH	Zgodnie z dowodami klinicznymi leczenie BUR poprawia kluczowe wyniki u chorych na XLH. Komitet uznał, że ICER zawierał się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalny.
AWMSG 2022	Negatywna	Dorośli i dzieci chorzy na XLH	AWMSG wydała negatywną opinię na podstawie rekomendacji NICE, argumentując, że produkt leczniczy spełnia przyjęte kryteria wykluczenia. AWMSG nie wydała własnej rekomendacji.
G-BA 2022	Ocena dodatkowej korzyści	Dorośli chorzy na XLH	W dokumencie przedstawiono ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania BUR w porównaniu z leczeniem obejmującym fosfor w skojarzeniu z aktywną witaminą D. Dodatkowa korzyść nie jest udowodniona. <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił badania, które byłoby odpowiednie do oceny dodatkowej korzyści wynikającej z leczenia BUR w porównaniu z aktywnym komparatorem. Nie jest zatem możliwe wykazanie dodatkowej korzyści. Burosumab może stanowić istotną opcję terapeutyczną w szczególnych przypadkach w ocenianym wskazaniu.
PBAC 2022	Negatywna	Dorośli i dzieci chorzy na XLH	PBAC nie rekomenduje finansowania BUR u dzieci i dorosłych chorych na XLH rozpoznanych badaniami genetycznymi i/lub na podstawie badań klinicznych lub laboratoryjnych. <u>Uzasadnienie:</u> ICER jest niedopuszczalnie wysoki przy proponowanej cenie, chociaż PBAC dostrzega istotną potrzebę kliniczną w tej populacji. PBAC rozważa podjęcie porozumienia podziału ryzyka

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			(RSA), aby rozwiązać istotne wątpliwości dotyczące szacunków finansowych, w tym wpływu stosowania wyższych dawek.
PBAC 2022a	Pozytywna	Dorośli i dzieci chorzy na XLH	PBAC rekomenduje finansowanie BUR dorosłych chorych na XLH rozpoznaną badaniami genetycznymi i/lub na podstawie badań klinicznych lub laboratoryjnych. Dostrzega istotną potrzebę kliniczną w tej populacji. Rozważany ICER jest akceptowalny, a RSA odpowiednie do zarządzanie ryzykiem związanym z niepewnościami dotyczącymi wpływu finansowego na system ochrony zdrowia.
HAS 2021	Pozytywna	Dorośli i dzieci chorzy na XLH	HAS rekomenduje finansowanie leczenia BUR dorosłych z ciężką postacią XHL oporną na terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D oraz w przypadku ciężkich powikłanych form choroby. Komitet stwierdził, że produkt leczniczy CRYSVITA® wiąże się z niewielką wartością dodaną (CAV IV) w leczeniu dorosłych.

Źródło: opracowanie własne

5. Komparatory

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

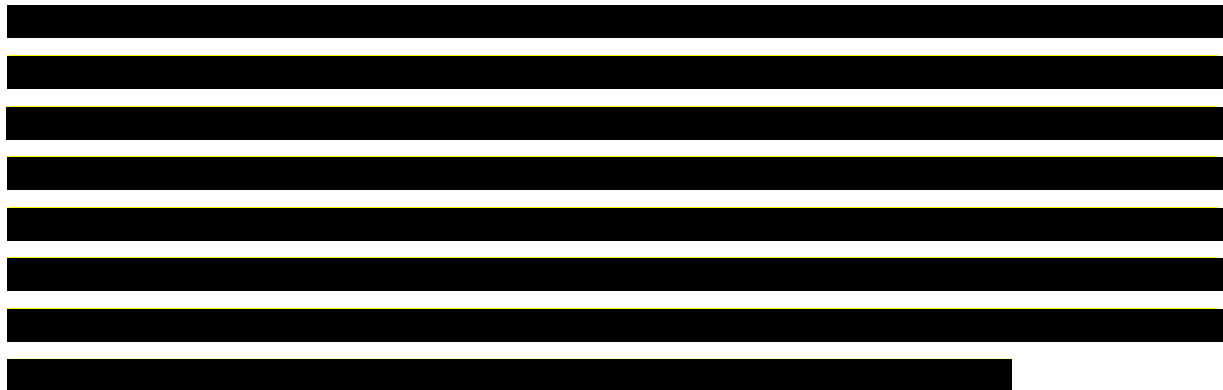
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011, z późn. zmianami] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową rozpatrywaną w niniejszej analizie stanowią chorzy spełniający następujące kryteria kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego:

- 1) wiek ≥ 18 r.ż.;
- 2) obecność uporczywych (przewlekłych) oraz wyniszczających klinicznych objawów 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);
- 3) brak możliwości zastosowania terapii obejmującej doustne fosforany i aktywną witaminę D (leczenie to jest niewskazane lub nie może być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność);
- 4) brak leczenia burosumabem przed ukończeniem 18 r.ż.

Zgodnie z treścią wytycznych klinicznych jedyną opcją leczenia chorych dorosłych z XLH oprócz burosumabu jest **terapia obejmująca doustne fosforany i aktywną witaminę D**. Terapia ta jest zalecana w I linii leczenia XLH u dorosłych.



W praktyce klinicznej w Polsce dorośli chorzy z rozpatrywanej populacji docelowej otrzymują zatem nieoptymalną terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D. **Tym samym uwzględnienie w raporcie jako komparatora dla terapii BUR placebo dla II linii leczenia dorosłych chorych z XLH wydaje się być zasadne.**

W związku z powyższym, uznano iż w rozpatrywanej populacji docelowej komparatorem dla terapii BUR jest **najlepsze leczenie wspomagające (BSC) utożsamiane z brakiem aktywnego leczenia (PLC).**

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

6.1. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi dot. leczenia XLH chorych należy monitorować w regularnych odstępach czasu przez multidyscyplinarne zespoły prowadzone przez eksperta w dziedzinie metabolicznych chorób kości. W ramach monitorowania chorych przeprowadza się ocenę kliniczną, biochemiczną i radiologiczną [Haffner 2025].

Szczegółowy wykaz zalecanych badań wraz z ich częstością wykonywania zaprezentowano poniżej:

- RTG¹⁵ lewego nadgarstka i/lub kolan, jeśli chorzy: nie reagują wystarczająco na leczenie; wykazują pogorszenie deformacji kości podczas leczenia; wymagają zabiegu chirurgii ortopedycznej lub mają niewyjaśniony ból kości;
- pomiar wzrostu, wagi, odległości między kolanami i odległości między kostkami oraz ciśnienie krwi;
- pomiar wskaźnika BMI;
- ocena słuchu pod kątem ubytków;

¹⁵ Zdjęcia rentgenowskie powinny być standaryzowane: wykonane w projekcji przednio- tylnej na stojąco, obejmujące całe kończyny dolne (wykorzystując w miarę możliwości system eoS umożliwiający wykonanie radiogramów w dwóch płaszczyznach i wykorzystujący niskie dawki) w celu oceny deformacji kończyn, wyrównania stawów i jakości kości.

- obserwacja deformacji kręgosłupa i skoliozy, objawów związanych z kraniosynostozą, objawy związane z malformacją Chiariego 1 i/lub nadciśnieniem śródczaszkowym i dysmorfia szczęki;
- ocena bólu głowy w wywiadzie, ocena zębów (w tym choroby przyzębia, ropnia zęba lub zapalenia tkanki łącznej szczękowo-twarzowej) lub zapalenia tkanki łącznej szczękowo-twarzowej, bólu kości,
- ocena zmęczenia i sprawności fizycznej;
- monitorowanie stężenia fosfatazy alkalicznej (BALP u dorosłych), wapnia, fosforanów, kreatyniny, PTH i witaminy 25(OH)D w próbkach krwi;
- obliczanie stosunku wapnia w moczu do kreatyniny u chorych otrzymujących terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D lub burosumab¹⁶;
- u chorych leczonych **burosumabem**:
 - monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo razem z TmP/GFR, co 2 tygodnie podczas pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia, następnie co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące;
 - po osiągnięciu stanu stacjonarnego, który przyjmuje się za osiągnięty po 3 miesiącach przyjmowania stabilnej dawki, należy ocenić stężenie fosforanów w surowicy w ostatnim tygodniu przed kolejnym wstrzyknięciem, aby wykryć nieoptymalne dawkowanie;
 - pomiar stężenia fosforanów w surowicy na czczo 4 tygodnie po jakimkolwiek dostosowaniu dawki;
 - pomiar stężenia witaminy 1,25(OH)₂D w surowicy co 6 miesięcy, wraz z analizą wydalanego z moczem wapnia w celu oceny bezpieczeństwa¹⁷;
- ocena szkieletu:
 - MRI czaszki w przypadku morfologii czaszki sugerującej kraniosynostozę lub klinicznych objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. U chorych z uporczywym silnym bólem głowy lub innymi objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego MRI powinno również obejmować kręgosłup w celu identyfikacji potencjalnej przetoki w rdzeniu kręgowym;

¹⁶ Stosunek wapnia do kreatyniny w próbce moczu ma niską czułość w wykrywaniu hiperkalciurii. Preferowane jest okresowe 24-godzinne zbieranie moczu.

¹⁷ Wydalanie wapnia z moczem należy ocenić podczas szczytowego działania burosumabu na 1,25(OH)₂D (7–11 dni po iniekcji).

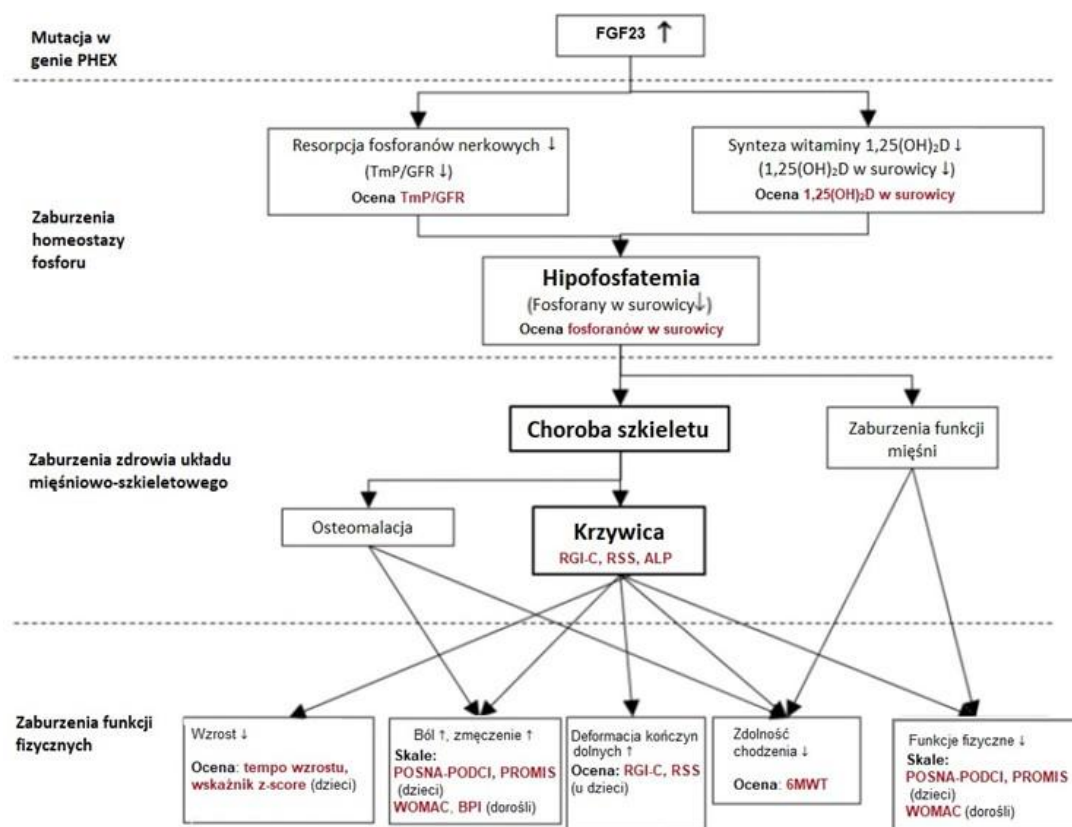
- rutynowa absorpcjometria rentgenowska z podwójną energią obwodowa lub ilościowa tomografia komputerowa nie są zalecane do oceny zdrowia kości;
- u chorych leczonych USG nerek co najmniej raz na 2 lata u chorych bez wapnicy nerek oraz w odstępach rocznych u chorych z wapnicą nerek i/lub uporczywą hiperkalciurią;
- ocena funkcjonalna: 6MWT i ocena jakości życia u chorych (co 1 lub 2 lata);
- podanie chorym danych kontaktowych do grup i stowarzyszeń chorych, informowanie o nowych odkryciach naukowych, w tym o nowych terapiach, wspieranie wkładu naukowego i zawodowego oraz zapewnianie wsparcia społecznego [ESCEO 2022, González-Lamuño 2022].

6.2. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych

Poniższy rysunek przedstawia wpływ zaburzeń metabolizmu fosforanu w przebiegu XLH na funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego i funkcje fizyczne.

Rysunek 5.

Wpływ zaburzeń metabolizmu fosforanu w przebiegu XLH



Zaburzenia homeostazy fosforanów

Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X jest chorobą charakteryzującą się wysokim poziomem krążącego FGF23, w której deficyt stężenia fosforanów w surowicy związany jest z ich zwiększonym wydalaniem wraz z moczem i ze zmniejszoną absorpcją jelitową [NICE 2024]. Przewlekła hipofosfatemia prowadzi do rozwoju patologicznych cech w kościach, m.in. osteomalacji u dorosłych. W związku z tym jednym z celów terapii jest podwyższenie stężenia fosforanów w surowicy do wartości prawidłowych lub zbliżonych do prawidłowych. Przy określeniu hipofosfatemii należy odnieść wyniki do wartości referencyjnych dopasowanych do wieku chorego. Zgodnie z wytycznymi należy również ocenić 4 ważne czynniki regulujące metabolizm fosforanów, tj.: FGF23, PTH, 25(OH)D i 1,25(OH)₂D [ESCEO 2022].

U chorych z XLH reabsorpcja fosforanów w nerkach jest zaburzona. Wskaźnik TmP/GFR jest miarą reabsorpcji fosforanów w nerkach, tj. pierwotnego mechanizmu, za pomocą którego FGF23 reguluje homeostazę fosforanów. Jest obliczany jako stosunek frakcyjnej absorpcji fosforanu w stosunku do estymowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Wskaźnik ten pozwala na ocenę stopnia, w jakim fosforan jest ponownie wchłaniany w stosunku do ilości filtratu kłębuszkowego [EMA 2020].

W przypadku osteomalacji poziom BALP jest podwyższony, a stężenie wapnia w moczu jest zwykle niskie, dlatego wytyczne kliniczne zalecają również monitorowanie stężenia BALP u dorosłych oraz monitorowanie wapnia w próbkach krwi [ESCEO 2022].

Ocena resorpcji kości i złamań

Z uwagi na możliwy rozwój chorób szkieletu u chorych na XLH należy monitorować markery resorpcji kości (OV/BV, O.Th, OS/BS, czas mineralizacji kości, P1NP, CTx) oraz prowadzić ocenę radiograficzną złamań i pseudozłamań [ESCEO 2022].

Zmiany patologiczne w XLH w obrębie mięśni prowadzą do powikłań takich jak: osłabienie, ból i sztywność mięśni. W związku z powyższym wytyczne kliniczne zalecają ocenę zdolności chodzenia (test 6MWT), ocenę bólu (skala BPI), sztywności oraz funkcji fizycznych (wskaźnik WOMAC u dorosłych) [ESCEO 2022].

Jakość życia

Literatura dotycząca ogólnych wskaźników jakości życia związanych ze zdrowiem (HRQoL) potwierdza istotny wpływ choroby na jakość życia u chorych z XLH [Skrinar 2019, Tucker 2018, Padidela 2021], dlatego w rozpatrywanej jednostce chorobowej istotnym jest również pomiar jakości życia chorych z zastosowaniem odpowiednich skal.

Skale stosowane w badaniach klinicznych

Poniżej przedstawiono opis skal stosowanych w badaniach klinicznych w leczeniu XLH.

Tabela 10.
Opis skal stosowanych w badaniach klinicznych w leczeniu XLH

Skala	Opis skali
Ocena mobilności	
6MWT	6MWT jest testem samodzielnym, wykonywanym w celu określenia dystansu jaki chory może przejść po płaskim, twardym podłożu w czasie 6 minut.
Ocena jakości życia	
PROMIS	PROMIS to skala służąca do oceny zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego. Skrócona wersja skali PROMIS obejmuje następujące domeny: wpływ bólu na życie chorego, funkcje fizyczne: mobilność oraz zmęczenie. Domena oceniająca ból składa się z 4 pozycji oceniających częstość występowania uciążliwego bólu za pomocą 5-stopniowej skali: nigdy, prawie nigdy, czasami, często i prawie zawsze. Domena funkcje fizyczne: mobilność składa się z 10 pozycji oceniających możliwość wykonania określonych aktywności fizycznych za pomocą 5-stopniowej skali: brak problemu, małe problemy, pewne problemy, duże problemy, niemożliwość wykonania. Domena oceniająca zmęczenie składa się z 8 pozycji oceniających częstość występowania zmęczenia w 5-stopniowej skali: nigdy, prawie nigdy, czasami, często i prawie zawsze.
BPI-SF	Kwestionariusz BPI-SF składa się z 11 pytań (standardowa wersja kwestionariusza BPI-SF składa się z 15 pytań). W ramach kwestionariusza oceniany jest stopień nasilenia dolegliwości bólowych w okresie ostatnich 24 godzin. Ocenia się następujące domeny: • najgorszy ból (średni wynik z 8 dni) – 1 pozycja; • najgorszy ból (najwyższy wynik z 8 dni) – 1 pozycja; • nasilenie bólu – 4 pozycje; • wpływ bólu na funkcjonowanie – 7 pozycji. Każda pozycja jest oceniana w skali 0-10, gdzie 10 oznacza najgorsze nasilenie bólu/wpływ bólu na funkcjonowanie.
WOMAC	Wskaźnik WOMAC składa się z 24 pytań, w skład których wchodzi parametry określające dolegliwości bólowe, sztywność oraz sprawność fizyczną u osób ze zwyrodnieniową chorobą stawu biodrowego lub kolanowego. W ramach kwestionariusza ocenia się stan w okresie ostatnich 48 godzin: • ból – 5 pozycji; • sztywność – 2 pozycje; • funkcjonowanie fizyczne – 17 pozycji; • wynik całkowity – 24 pozycje. Każda pozycja jest oceniana w 5-punktowej skali: brak, łagodny, umiarkowany, ciężki, ekstremalny.

Skala	Opis skali
BFI	Kwestionariusz BFI składa się z 9 pytań. W ramach kwestionariusza ocenia się stopień nasilenia zmęczenia w okresie ostatnich 24 godzin. Ocenie poddaje się następujące domeny: • najgorsze zmęczenie (średni wynik z 8 dni) – 1 pozycja; • najgorsze zmęczenie (najwyższy wynik z 8 dni) – 1 pozycja; • nasilenie zmęczenia – 3 pozycje; • wpływ zmęczenia na funkcjonowanie – 6 pozycji; • całkowity wynik zmęczenia – 9 pozycji. Każda pozycja jest oceniana w skali 0-10, gdzie 10 oznacza najgorsze nasilenie zmęczenia/wpływ bólu na funkcjonowanie.

Źródło: opracowanie własne

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Crysvita® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- homeostaza fosforanów w surowicy (stężenie fosforanów, witaminy 1,25(OH)₂D, 25(OH)D);
- czynność nerek (TmP/GFR);
- metabolizm kostny (BALP);
- markery resorpcji kości (np. CTx);
- ocena radiograficzna złamań i pseudozłamań;
- jakość życia;
- mobilność (np. 6MWT);
- ocena bólu (np. BPI);
- sztywność, sprawność fizyczna (indeks WOMAC);
- ocena zmęczenia (np. BFI);
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* nie będą uwzględnione.

Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Crysvita*®, wnioskowanego Programu lekowego i wytycznych klinicznych, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH) u osób dorosłych. Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z <i>ChPL Crysvita</i> ®, przy czym została ona zawężona dodatkowymi kryteriami przedstawionymi w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia; populacja azjatycka, dzieci i młodzież
Interwencja	Burosumab <u>Dawkowanie u osób dorosłych z XLH</u> Zalecana dawka początkowa 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. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, w tym zmniejszenia lub zwiększenia bądź zmiany dawki zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Crysvita</i> ®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹⁸	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) utożsamiane z brakiem aktywnego leczenia (PLC). Szczegółowe informacje dotyczące komparatorów przedstawiono w rozdziale 5.	Niezgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Crysvita® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych: • homeostaza fosforanów w surowicy (stężenie fosforanów, witaminy 1,25(OH)2D, 25(OH)D); • czynność nerek (TmP/GFR); • metabolizm kości (BALP); • markery resorpcji kości (np. OV/BV, O.Th, OS/BS, czas mineralizacji kości, P1NP, CTx); • ocena radiograficzna złamań i pseudozłamań; • jakość życia; • mobilność (np. 6MWT); • ocena bólu (np. BPI); • sztywność, sprawność fizyczna (WOMAC);	Inne niż wymienione

¹⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- ocena zmęczenia (np. BFI); - profil bezpieczeństwa.	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	- przeglądy niesystematyczne, - opracowania poglądowe, - badania eskalacji dawki; - badania fazy I lub II; - analizy typu <i>pooled</i> - analizy <i>post-hoc</i> - opisy/serie przypadków
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁹).	
	Badania, w których udział brało > 5 chorych z populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz (1): Do analizy włączane będą również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane <u>dla dłuższych okresów obserwacji dla badań eksperymentalnych i obserwacyjnych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście lub dane do badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, ale dotychczas nieopublikowanych w pełnym tekście.</u>	Inna niż wymieniona, w tym abstrakty konferencyjne dla opisów przypadków.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności,

¹⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Główne działania i wpływ FGF23 na homeostazę fosforanów.....	17
Tabela 2. Badania wykonywane w rozpoznaniu XLH.....	19
Tabela 3. Obraz kliniczny w XLH.....	21
Tabela 4. Powikłania związane z XLH.....	22
Tabela 5. Liczba chorych z rozpoznaniem wg ICD-10: E83.3 w latach 2015-2020 w Polsce	24
Tabela 6. Dane epidemiologiczne dotyczące XLH.....	25
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X	28
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Crysvita®.....	38
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Crysvita® wydanych przez zagraniczne organizacje.....	43
Tabela 10. Opis skal stosowanych w badaniach klinicznych w leczeniu XLH	51
Tabela 11. Schemat PICOS	55
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	58

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Równowaga fosforanowa u zdrowych osób	16
Rysunek 2. Wpływ zwiększonego poziomu FGF23 na równowagę fosforanową	18
Rysunek 3. Wieloukładowy wpływ przewlekłej hipofosfatemii w XLH.....	20
Rysunek 4. Uproszczona patofizjologia hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X i mechanizm działania burosumabu w leczeniu XLH	36
Rysunek 5. Wpływ zaburzeń metabolizmu fosforanu w przebiegu XLH.....	49

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAP 2004	American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics. 2004 Sep;114(3):874-7.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Arcidiacono 2023	Arcidiacono T., Foligno N.E., Brioni E., i in., Different Efficacy of Burosumab on Physical Performance and Serum Phosphate in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets during the First Six-Month of Treatment. Journal of Clinical Medicine (2023) 12:8 Article Number: 2906. Date of Publication: 1 Apr 2023
AWA OT.423.1.18.2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Crysvita® (burosumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)” Analiza weryfikacyjna, nr. OT.423.1.18.2023, data ukończenia: 20 lipca 2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/044/AWA/44_AWA_OT.423.1.18.2023_Crysvita_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 25.02.2025 r.)
Beck-Nielsen 2009	Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. Eur J Endocrinol. 2009;160(3):491-497.
Beck-Nielsen 2019	Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):58..
Bergwitz 2010	Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annu Rev Med. 2010;61:91-104.
BIA Crysvita®	MAHTA, Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X u dorosłych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2024 r.
Carpenter 2011	Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381-1388.
Che 2016	Che HH, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. European Journal of Endocrinology. 2016;174(3):325-333
ChPL Crysvita®	Charakterystyka produktu leczniczego Crysvita® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.02.2025 r.)
ChPL Detriol®	Charakterystyka produktu leczniczego Detriol®, 1-10
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report Crysvita®, EMA/423776/2020 (data dostępu: 28.02.2025 r.)
EMA 2022	European Medicines Agency, Assessment report Crysvita®, EMA/612711/2022 (data dostępu: 25.02.2025 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia (data dostępu 11.02.2025 r.)
Flynn 2017	Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM i in; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and

Referencja	Opis bibliograficzny
	Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. <i>Pediatrics</i> . 2017 Sep;140(3):e20171904.
Glorieux 2022	Glorieux FH., Bonewald LF., Harvey NC., van der Meulen MCH., Potential influences on optimizing long-term musculoskeletal health in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2022) 17:30.
González-Lamuño 2022	González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI i in., Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2022 Aug 12;159(3):152.e1-152.e12.
Haffner 2019	Haffner D, Emma F, Eastwood DM i in., Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2019 Jul;15(7):435-455.
Hawley 2019	Hawley S, Shaw N, Delmestri A, et al. Prevalence and mortality of individuals with X-linked hypophosphataemia: a United Kingdom real world data analysis. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> . Published online November 2019 https://doi.org/10.1210/clinem/dgz203 . 2019.
Hernando 2018	Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and Regulation of Intestinal Phosphate Absorption. <i>Compr Physiol</i> . 2018;8(3):1065-1090.
Huang 2013	Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. <i>Bone Res</i> . 2013;1(2):120-132.
IOM US 1997	Institute of Medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington (DC): National Academies Press (US); https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45194/?report=reader 1997 (data dostępu: 28.02.2025 r.)
Jacquillet 2019	Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). <i>Pflugers Arch</i> . 2019;471(1):83-98.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 28.02.2025 r.)
Komunikat MZ	Ministerstwo Zdrowia, Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie dostępności produktów leczniczych z substancją Alfacalcidolum oraz Calcitriolum, Warszawa 2022
Lang 2018	Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stournaras C, Wagner CA, Föller M. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. <i>Kidney Blood Press Res</i> . 2018;43(6):1742-1748.
Laurent 2021	Laurent MR, De Schepper J, Trouet D i in., Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2021 Mar 19;12:641543.
Lo 2020	Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. <i>Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study</i> . <i>Qual Life Res</i> . 2020 Jul;29(7):1883-1893
Lumen 2024	Lumen. Biology for Major II. Module 23: The Musculoskeletal System. Bone Growth and Development. https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/bone-growth-and-development/ (data dostępu 28.02.2025 r.)
Lyseng-Williamson 2018	Lyseng-Williamson K., Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA, <i>Drugs & Therapy Perspectives</i> (2018) 34:497–506
Martin 2012	Martin A, Quarles LD. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. <i>Adv Exp Med Biol</i> . 2012;728:65-83.
NFZ	https://dane.gov.pl/pl/dataset/2557,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadczy (data dostępu: 28.02. 2025 r.)
NICE 2024	Burosumab for treating Xlinked hypophosphataemia in adults, Technology appraisal guidance TA993 Published: 7 August 2024,

Referencja	Opis bibliograficzny
	https://www.nice.org.uk/guidance/ta993/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-adults-pdf-82615969187269 (data dostępu: 22.02.2025 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
One-Alfa 2022	AOTMiT, One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/106/RPT/106_OT.4211.20.2022_One-Alfa_15032023_REOPTR.pdf (data dostępu: 22.02.2025 r.)
Orphanet 2024	Orphanet, https://www.orpha.net/pl/disease/detail/89936?name=Hipofosfatemia%20sprz%C4%99%C5%BCona%20z%20chromosomem%20X&mode=name (data dostępu: 22.02.2025 r.)
Padidela 2021	Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, et al. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2021.
Pettifor 2008	Pettifor JM. What's new in hypophosphataemic rickets? <i>Eur J Pediatr.</i> 2008;167(5):493-499.
Rafaelsen 2016	Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. <i>European Journal of Endocrinology.</i> 2016;174(2):125-136.
Rekomendacja 3/2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 3/2023 z dnia 14 lutego 2023 r., Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/098/REK/2023%2002%2014%20BP_Rekomendacja_nr_3_2023_Reducto%20specjal_publicacja_6675.pdf (data dostępu: 22.02.2025 r.)
Rekomendacja 30/2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 30/2023 z dnia 27 marca 2023 r., Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).
Rekomendacja 83/2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 83/2023 z dnia 3 sierpnia 2023 r., Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E. 83.3)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skrinar 2019	Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. <i>J Endocr Soc.</i> 2019;3(7):1321-1334.
SMC 2023	SMC, Burosumab 10mg, 20mg and 30mg solution for injection (Crysvita®), styczeń 2023, 1-16
SRP 30/2023	Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH),
SRP 82/2023	Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rada Przejrzystości nr 82/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny

Referencja	Opis bibliograficzny
	leky Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”,
Statystyki GdziePoLek	Statystyki ze strony: https://www.gdziepolek.pl/ (data dostępu: 22.02.2025 r.)
Theodore-Oklota 2018	Theodore-Oklota C, Bonner N, Spencer H, Arbuckle R, Chen CY, Skrinar A. Qualitative Research to Explore the Patient Experience of X-Linked Hypophosphatemia and Evaluate the Suitability of the BPI-SF and WOMAC(R) as Clinical Trial End Points. Value Health. 2018;21(8):973-983.
Tucker 2018	Tucker I, Burren C, J B. Successes and challenges around cohorted introduction of Burosumab in clinical treatment of X-linked hypophosphataemia (XLH). Endocrine Abstracts 2018 https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0058/ea0058oc5.6 (data dostępu: 22.02.2025 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
WYTYCZNE KLINICZNE	
ESCEO 2022	Trombetti A., Al-Daghri N., Brandi M. i in., Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia, Nat Rev Endocrinol. 2022 Jun;18(6):366-384.
Haffner 2025	Haffner D., Emma F., Seefried L. i in., Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia, Nat Rev Nephrol 2025.
REKOMENDACJA FINANSOWE	
AWMSG 2022	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/burosumab-crysvita1/ (data dostępu: 22.02.2025 r.)
CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation, Burosumab (Crysvita), June 2024, 1-21
G-BA 2022	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Burosumab (exceeding € 50 million turnover limit: X-linked hypophosphataemia, ≥ 1 to ≤ 17 years), https://www.g-ba.de/beschluesse/5535/ (data dostępu: 15.01.2025 r.)
HAS 2021	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 2 JUNE 2021, burosumab CRYSVITA 10 mg solution for injection CRYSVITA 20 mg solution for injection CRYSVITA 30 mg solution for injection New indication, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/crysvita_02062021_summary_ct19067.pdf (data dostępu: 15.01.2025 r.)
NCPE 2024	NCPE National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Burosumab for the treatment of adults, with XLH, who have persistent symptoms despite conventional therapies or who are intolerant of conventional therapies. This is subpopulation of the licensed adult population. NCPE Assessment Technical Summary Burosumab (Crysvita®), 23005, 31 July 2024, https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2024/06/Burosumab-Crysvita-HTA-ID-23005-Technical-Summary.pdf (data dostępu: 15.01.2025 r.)
NICE 2024	Burosumab for treating Xlinked hypophosphataemia in adults, Technology appraisal guidance TA993 Published: 7 August 2024, https://www.nice.org.uk/guidance/ta993/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-adults-pdf-82615969187269 (data dostępu: 15.01.2025 r.)
PBAC 2022	Public Summary Document– March 2022 PBAC Meeting Commercial-In-Confidence, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml-injection-30-mg-in-1-ml-Crysvita (data dostępu: 15.01.2025 r.)
PBAC 2022a	Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting with May 2022 Addendum, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-

Referencja	Opis bibliograficzny
	05/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml (data dostępu: 15.01.2025 r.)
SMC 2024	SMC, burosumab (Crysvita®), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-uo-smc2588/ (data dostępu: 15.01.2025 r.)