



**Rekomendacja nr 161/2025
z dnia 30 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Crysvita (burosumab) w ramach programu
lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną
z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3)” **pod warunkiem** pogłębienia mechanizmu dzielenia ryzyka poprzez wprowadzenie dodatkowego mechanizmu opartego o zwrot kosztów leku po przekroczeniu wielkości populacji pacjentów w wariancie minimalnym analizy wpływu na budżet płatnika i dalszego obniżania ceny leku celem dążenia do osiągnięcia kosztowej efektywności.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Crysvita (burosumab) o populację dorosłych chorych na XLH (nieleczonych burosumabem przed ukończeniem 18 r.ż.) w ramach programu lekowego B.151. Aktualnie pacjenci mają dostępne leczenie standardowe (SoC) uwzględniające stosowanie doustnych fosforanów i witaminy D. Produkt leczniczy Crysvita jest obecnie objęty finansowaniem w populacji dzieci i młodzieży.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w populacji dorosłych osób z objawową XLH wytyczne zalecają leczenie złożone z mieszanek fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol). W odniesieniu do wnioskowanej technologii najnowsze wytyczne kliniczne rekomendują terapię burosumabem u chorych objawowych z pseudozłamaniami lub niewystarczającą odpowiedzią układu mięśniowo-szkieletowego na terapię doustnym fosforanem i aktywną witaminą D.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej uwzględniono jedno badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo burosumabu względem placebo (CL303). W grupie BUR częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy >LLN do 24 tygodnia była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo (94,1% vs 7,6%). Odnotowano także istotną statystycznie poprawę wskaźnika TmP/GFR w grupie BUR vs placebo. Wykazano również istotną statystycznie poprawę według kwestionariusza WOMAC w domenie sztywność i funkcjonowanie fizyczne na korzyść BUR względem placebo. Dostępne dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (rok obserwacji) są spójne z wynikami badania RCT. Jako ograniczenie analizy należy wskazać brak długoterminowych danych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa burosumabu względem komparatora – okres kontrolowany placebo w badaniu CL303 wynosił 24 tygodnie. Ponadto populacja włączona do badania RCT nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak kosztowej efektywności burosumabu względem SoC, współczynnik ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted]

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, szacowany jest dodatkowy wpływ na wydatki płatnika, związany z finansowaniem ocenianej technologii, wynoszący ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku refundacji. Należy jednak podkreślić niepewność co do liczebności populacji docelowej, w szczególności w odniesieniu do założeń dotyczących tempa zgłaszania się pacjentów do terapii, co potencjalnie może wpłynąć na dodatkowy wzrost obciążenia budżetu płatnika publicznego.

W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych zwrócono głównie uwagę na dowody z badań klinicznych, natomiast rekomendacja warunkowa podkreślała konieczność redukcji ceny produktu leczniczego Crysvisa.

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, lek może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu. Jednak z uwagi na wysoki koszt leku, brak kosztowej efektywności i znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego zaproponowane warunki finansowe wymagają poprawy. W związku z powyższym, uwzględniając wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne po spełnieniu warunków ujętych w sentencji. Ponadto należy uwzględnić uwagi do programu lekowego w zakresie doprecyzowania kryteriów kwalifikacji, przedstawione w dalszej części niniejszej rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Crysvisa (burosumabum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003915, w cenie zbytu netto: [REDACTED]
- Crysvisa (burosumabum) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003922, w cenie zbytu netto: [REDACTED]
- Crysvisa (burosumabum) roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003939, w cenie zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1287.0 Burosumab.

Problem zdrowotny

Krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH) jest genetyczną chorobą przewlekłą, która zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia.

XLH jest chorobą rzadką, występującą z częstością 1/20 000 urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano postępowanie standardowe (SoC) uwzględniające stosowanie doustnych fosforanów i witaminy D.

Wybór komparatora uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Wskazanie wnioskowane odpowiada jednemu ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku - produkt leczniczy Crysvisa jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphataemia, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Analiza kliniczna uwzględniła jedno badanie z randomizacją (RCT) CL303 dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa burosumabu (BUR) względem placebo (PLC) u pacjentów dorosłych z potwierdzoną XLH. Badanie było zaślepienie do 24 tygodnia, etap otwarty badania porównujący BUR -> BUR vs PLC -> BUR trwał od 24. do 96. tygodnia. Do analizy włączono także badania jednoramienne: BUR02, CL304 i Insogna 2024.

Wnioskodawca przedstawił ponadto wyniki 6 przeglądów systematycznych oraz 5 badań obserwacyjnych, w tym jednego badania rzeczywistej praktyki klinicznej (XLH DMP).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Badanie CL303

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była normalizacja stężenia fosforanów w surowicy w 24-tygodniowym okresie leczenia (powyżej LLN ($>2,5$ mg/dl (0,81 mmol/l))). Częstość uzyskiwania średniego stężenia fosforanów w surowicy $>LLN$ do 24. tygodnia była istotnie statystycznie wyższa w grupie BUR w porównaniu z grupą PLC (94,1% vs 7,6%).

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych odnotowano także istotną statystycznie poprawę wskaźnika TmP/GFR w grupie BUR vs PLC (LSMD=0,43 mg/dl [SE: 0,067]). Wykazano również istotną statystycznie poprawę według kwestionariusza WOMAC w grupie BUR względem wartości początkowych dla wyniku w domenie oceniającej sztywność (LSMD=-8,1 [SE: 3,24]) oraz funkcjonowanie fizyczne (LSMD=-4,90 [SE:2,489]) względem PLC.

Z danych dotyczących przedłużenia badania CL303 (BUR-BUR), wynika, że został utrzymany trwały efekt przywracania homeostazy fosforanów, wystąpiła istotna statystycznie i klinicznie poprawa całkowitego wyniku wg WOMAC i w domenach oceniających funkcjonowanie fizyczne, sztywność oraz ból.

XLH DMP

W badaniu wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia fosforanów w grupie BUR w porównaniu do grupy kontrolnej. Po roku obserwacji 65,6% chorych w grupie BUR osiągnęło stężenie fosforanów $>LLN$ w porównaniu do 29,9% w grupie stosującej doustne fosforany i aktywną witaminę D. Odnotowano istotną statystycznie poprawę w wynikach kwestionariusza WOMAC w domenie bólu i funkcjonowania fizycznego u pacjentów przyjmujących BUR w stosunku do wartości początkowych.

Bezpieczeństwo

Badanie CL303

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania TEAE (94,1% w grupie BUR oraz 92,4% w grupie PLC) oraz ciężkich TEAE (2,9% w grupie BUR vs 3,0% w grupie PLC).

W dłuższym okresie obserwacji, tj. 48 tyg. wszyscy chorzy w grupie BUR -> BUR doświadczyli ≥ 1 TEAE, u ok. 22% zdarzenie miało 3. lub 4. stopień nasilenia. TEAE związane z leczeniem wystąpiły u ogółem ok. 62% chorych, a ciężkie TEAE u ok. 10% chorych.

XLH DMP

Po roku obserwacji odnotowano jedno ciężkie TEAE dotyczące ostrego uszkodzenia nerek i oceniono je jako niezwiązane z leczeniem. Łącznie u 9 chorych zgłoszono ciężkie TEAE. Nie wskazano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa leczenia.

Ograniczenia

Brak jest długoterminowych danych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa burosumabu względem komparatora – okres kontrolowany placebo w badaniu CL303 wynosił 24 tygodnie.

Dodatkowo ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań zgodnych z populacją pacjentów określoną we wnioskowanym programie lekowym B.151. Kryteria kwalifikacji do głównego badania CL303, dotyczącego porównania BUR z placebo nie zawierały kryteriów kwalifikacji zgodnych z wnioskowanym programem lekowym tj.: obecne uporczywe (przewlekłe) oraz wyniszczające kliniczne objawy choroby w wyniku przewlekłej hipofosfatemii (definiowane jako obecność bólu szkieletowego związanego z XLH tj. wynik ≥ 4 w skali BPI „najgorszy ból” w ostatnich 7 dniach) (dotyczy pacjentów nieleczonych burosumabem przed 18 r. ż.) oraz chorych, u których doustne fosforany i aktywna witamina D są niewskazane lub nie mogą być zastosowane ze względu na nietolerancję

lub niewystarczającą skuteczność. Należy jednocześnie zaznaczyć, że w badaniu CL303 90,3% pacjentów stosowała wcześniej terapię z zastosowaniem fosforanów i witaminy D.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Przedstawiono propozycje mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania burosumab vs SoC wyniósł [REDACTED] i znajduje się powyżej progu opłacalności (bez RSS: 3 514 090 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto wynosi [REDACTED] leku Crysvita (burosumab).

Ograniczenia

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca, jako komparator przyjął terapię standardową (doustny fosfor i aktywna witamina D lub brak leczenia). Należy jednak podkreślić że analiza kliniczna wnioskodawcy nie uwzględnia tego komparatora, gdyż w badaniu CL303 chorzy w ramieniu komparatora nie otrzymywali żadnej aktywnej terapii, a porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BUR przeprowadzono względem placebo. Powyższe stanowi ograniczenie i wpływa na wiarygodność wyników.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907)

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDACTED] (min. 25, maks. 67) pacjentów w I roku [REDACTED] (min. 38, maks. 94) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w I roku oraz ok. [REDACTED] w II roku refundacji. W wariantcie bez uwzględnienia RSS oszacowany wzrost wydatków wyniósł 40,69 mln zł w I roku i 66,31 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Z uwagi na brak innych, wiarygodnych źródeł danych, założenia dotyczące wielkości populacji docelowej oraz przewidywanych udziałów w rynku przyjęto na podstawie opinii eksperckich. Niepewny pozostaje wpływ pojawienia się w refundacji ocenianej technologii na tempo zgłaszania się pacjentów, co może spowodować dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika publicznego zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag wskazanych w AWA i SRP (wg opinii ekspertów). Zgodnie z uwagami Rady Przejrzystości program lekowy powinien zawierać kryteria włączenia oparte o udowodnioną

nieskuteczność leczenia fosforanami i aktywną witaminą D w przypadku pacjentów dorosłych oraz należy doprecyzować kryteria kwalifikacji dla osób kontynuujących leczenie rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż. (z uwzględnieniem danych klinicznych i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W odnalezionych wytycznych, w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej, w przypadku dorosłych z objawową XLH zalecane jest leczenie złożone z mieszanek fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol).

Leczenie burosumabem jest rekomendowane, w najnowszych wytycznych, u chorych objawowych z pseudozłamaniami lub niewystarczającą odpowiedzią układu mięśniowo-szkieletowego na terapię doustnym fosforanem i aktywną witaminą D (Haffner 2025).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE 2024 i HAS 2021) oraz 1 rekomendację pozytywną-warunkową (CADTH 2024).

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na dowody z badań klinicznych, natomiast rekomendacja warunkowa podkreślała konieczność redukcji ceny produktu leczniczego Crysvita.

Ponadto odnaleziono dokument G-BA 2022, w którym wskazano na brak wystarczających dowodów na stwierdzenie dodatkowej wartości terapeutycznej produktu leczniczego Crysvita w porównaniu z terapią standardową.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Crysvita (burosumab) jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.07.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1007.2025.12.ELA, PLR.4500.1008.2025.13.ELA, PLR.4500.1009.2025.13.ELA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 153/2025 z dnia 27 października 2025 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3)”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr DAS.423.1.4.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2025 z dnia 27 października 2025 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3)”.