



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 153/2025 z dnia 27 października 2025 roku  
w sprawie oceny leku Crysvida (burosumab) w ramach programu  
lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną  
z chromosomem X(XLH) (ICD-10: E.83.3)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *CRYSVIDA (burosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003915,*
- *CRYSVIDA (burosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003922,*
- *CRYSVIDA (burosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003939,*

*w ramach programu lekowego B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X(XLH) (ICD-10: E.83.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku zapewniającego uzyskanie efektywności kosztowej.*

*Rada Przejrzystości uważa instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *Program powinien zawierać kryteria włączenia oparte o udowodnioną nieskuteczność leczenia fosforanami i aktywną witaminą D w przypadku pacjentów dorosłych;*
- *Program powinien doprecyzować kryteria kwalifikacji dla osób kontynuujących leczenie rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż. (z uwzględnieniem danych klinicznych i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie).*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Crysvida (burosumab) w ramach programu lekowego B.151 Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10: E.83.3).*

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Crysvisa (burosumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna jest uwarunkowana genetycznie tubulopatią, w której izolowany defekt cewkowej reabsorpcji fosforanów oraz upośledzenie syntezy kalcytriolu ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) prowadzą do znacznych deformacji kości i niedoboru wzrostu. Dziedziczy się jako cecha związana z chromosomem X, w sposób dominujący. Hipofosfatemia jest wynikiem hiperfosfaturii, spowodowanej upośledzonym rozkładem fosfatoniny FGF-23 (czynnik wzrostu fibroblastów, ang. fibroblast growth factor 23) oraz zmniejszonego jelitowego wchłaniania fosforanów z powodu upośledzenia syntezy  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Objawy dominujące:

- zniekształcenia kończyn (zwłaszcza kończyn dolnych),
- zahamowanie wzrastania,
- zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny).

Choroba XLH wpływa znacząco na jakość życia pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u dorosłych pacjentów z XLH możliwe jest stosowanie burosumabu oraz terapii skojarzonej z doustnym fosforanem oraz aktywną witaminą D.

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-dihydroksywitaminy D w surowicy.

Lek ma status leku sierocego.

Komparatorem dla ocenianej interwencji w Polsce jest terapia doustnymi fosforanami i aktywną witaminą D.

#### Dowody naukowe

Skuteczność leczenia:

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kontrolowane z randomizacją, podwójnie zaślepię, III fazy tj. CL303 (Insogna 2018, Portale 2019, Briot 2021), w którym przez 24 tygodnie pacjenci otrzymywali BUR lub placebo. Po tym czasie następowało przejście z grupy placebo na grupę BUR oraz kontynuacja leczenia BUR (placebo->BUR; BUR->BUR) metodą otwartej próby (od 24 do 96 tygodnia). Po tym okresie rozpoczęto 48-tygodniową fazę rozszerzoną otwartego jednoramiennego badania tj. BUR02 (Kamenicky 2023, ab.konf. Javaid 2023).

Wnioskodawca do przeglądu włączył też 2 badania jednoramienne CL304 (Insogna 2019), Insogna 2024, 3 badania obserwacyjne (Orlando 2024, Arcidiacono 2023, Arcidiacono 2025), badanie retrospektywne (Krishna 2023). Do analizy włączono także dokumenty EMA 2020 i ChPL Crysvita zawierające dodatkowe wyniki dla badania CL303.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono badanie XLH DMP (Florenzano 2025) – badanie otwarte, prospektywne z grupą kontrolną, w której stosowano terapię obejmującą doustne fosforany i aktywną witaminę D.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono także 6 przeglądów systematycznych badań wtórnych (Ali 2025, Dodamani 2024, Kiafzezi 2024, Vaisbich 2024, Wang 2023, CADTH 2020).

W badaniu 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. Wykazano też istotną statystycznie poprawę domeny sztywności według kwestionariusza WOMAC na korzyść BUR. W publikacji zaprezentowano także rezultaty dla przedłużenia badania CL303 (BUR-BUR), z których 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.

W badaniu BUR02, które jest przedłużeniem badania CL303 u pacjentów przyjmujących BUR odnotowano wzrost stężenia fosforanów oraz wskaźnika TmP/GFR we krwi. Nastąpiła również istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza WOMAC w zakresie funkcjonowania fizycznego i sztywności.

W badaniu CL304 większość pacjentów (93%) uzyskała stężenie fosforanów powyżej dolnej granicy normy (2,5 mg/dl) w surowicy krwi w grupie BUR. Wykazano także poprawę (wzrost) wskaźnika TmP/GFR w grupie stosującej BUR.

W badaniu Insogna 2024 w grupie badanej odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia fosforanów i wskaźnika TmP/GFR.

W badaniu Orlando 2024 w grupie BUR odnotowano wzrost stężenia fosforanów we krwi.

W badaniu Arcidiacono 2023 w grupie BUR po 6 miesiącach wykazano u większości pacjentów spadek stężenia fosforanów poniżej normy wskutek

mechanizmu kontrregulacyjnego (zmiana stężenia fosforanów w surowicy w wyniku działania BUR może powodować wydzielanie FGF23, co może obniżać stężenie fosforanów w surowicy). Wykazano także statystycznie istotny wzrost wskaźnika TmP/GFR względem wartości wyjściowej. W badaniu zaobserwowano też poprawę wyników testów sprawności fizycznej WOMAC.

W badaniu Arcidiacono 2025 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia fosforanów w surowicy krwi. Wykazano też wzrost wskaźnika TmP/GFR. Nastąpiła też istotna statystycznie poprawa wyników kwestionariusza WOMAC zarówno w zakresie całkowitym jak i poszczególnych domenach.

W badaniu Krishna 2023 odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia fosforanów w surowicy krwi w grupie BUR.

W badaniu XLH DMP wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia fosforanów w grupie BUR w porównaniu do grupy kontrolnej. Nastąpiła też istotnie statystyczna poprawa w wynikach kwestionariusza WOMAC w domenie bólu i funkcjonowania fizycznego u pacjentów przyjmujących BUR w stosunku do wartości początkowych.

*Bezpieczeństwo leczenia:*

W badaniu CL303 liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą BUR a placebo nie różniła się istotnie statystycznie oraz nie miała powiązania z przedmiotowym leczeniem. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, takich jak reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, hiperfosfatemia, mineralizacja ektopowa oraz zespół niespokojnych nóg. Profil bezpieczeństwa określony w badaniu został uznany jako akceptowalny.

Analiza wyników badań CL304, BUR02 będącym przedłużeniem badania CL303 i XLH DMP BUR wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa u dorosłych z XLH. Analiza wyników nie ujawniła nowych sygnałów bezpieczeństwa, w tym ryzyka wystąpienia lub pogorszenia chorób układu wydalniczego, neurologicznego czy problemów powiązanych z ciężką oraz laktacją.

Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej wnioskodawcy są brak badań zgodnych z populacją pacjentów określoną we wnioskowanym programie lekowym B.151. W głównym badaniu CL303 dotyczącym porównania BUR z placebo nie było następującego kryterium kwalifikacji:

- chorzy, u których doustne fosforany i aktywna witamina D są niewskazane lub nie mogą być zastosowane ze względu na nietolerancję lub niewystarczającą skuteczność.

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

### Wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne kliniczne (Haffner 2025, IWG 2025, Giampiero 2025 i ESCO 2022) zalecają stosowanie BUR u pacjentów z powikłaniami choroby w postaci złamań i osteomalacji u pacjentów, u których konwencjonalna terapia jest nieskuteczna lub nie jest tolerowana.

### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BUR w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania BUR vs SoC wyniósł [REDAKTOWANO] QALY w wariantcie z RSS oraz 3 514 090 zł/QALY w wariantcie bez RSS. [REDAKTOWANO] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych burosumabu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego zarówno w wariantcie z uwzględnieniem RSS (oszacowane w wariantcie podstawowym dodatkowe wydatki wyniosły w 1. roku [REDAKTOWANO] zł, a w 2. roku [REDAKTOWANO] jak i w wariantcie bez uwzględnienia RSS (oszacowane w wariantcie podstawowym dodatkowe wydatki wyniosły w 1. roku 40,69 mln zł, a w 2. roku 66,31mln zł).

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE 2024 i HAS 2021) oraz 1 rekomendację pozytywną - warunkową (CADTH 2024). Ponadto odnaleziono dokumenty G-BA 2022 i IQWiG 2022, w których nie stwierdzono dodatkowej wartości terapeutycznej burosumabu względem terapii standardowej. IQWiG wskazał na brak odpowiednich danych do oceny korzyści terapeutycznej u dorosłych pacjentów z XLH, uznając badanie UX023-CL303 za nieadekwatne ze względu na brak zastosowania uznanej przez G-BA terapii porównawczej (substytucji fosforanów). Zwrócono również uwagę na brak dowodów na niezasadność kontynuacji leczenia fosforanami u pacjentów objawowych, którzy nie uzyskali poprawy klinicznej. NICE i HAS wskazują na przewagę burosumabu nad placebo w zakresie normalizacji poziomu fosforanów, potencjalne korzyści kliniczne (zmniejszenie bólu i zmęczenia, poprawa sprawności fizycznej), charakter terapii przyczynowej, korzystny profil bezpieczeństwa oraz niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w XLH. CADTH potwierdza również skuteczność produktu leczniczego Crysvita w zakresie wspomaganie gojenia złamań i pseudozłamań oraz redukcji sztywności, przy jednoczesnym wskazaniu na konieczność redukcji ceny oraz spełnienia warunków refundacyjnych (m.in. kryteria diagnostyczne, wartość GFR, oporność na leczenie konwencjonalne/oporność na terapię).

Produkt leczniczy Crysvita jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### Główne argumenty decyzji

- *Niezaspokojona potrzeba terapeutyczna.*
- *Skuteczność w zakresie zwiększania stężenia fosforanów w surowicy oraz poprawy jakości życia pacjentów potwierdzona w badaniach naukowych.*
- *Pozytywne lub warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2024, HAS 2021 i CADTH 2024) oraz refundacja leku we wnioskowanym wskazaniu w zdecydowanej większości krajów UE i EFTA.*
- *Brak badań porównujących skuteczność kliniczną leku z komparatorami.*
- *Brak dostępnych długoterminowych danych dla porównania terapii BUR z komparatorem.*
- *Bardzo wysoka cena leku i bardzo duże obciążenie budżetu płatnika.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DPL.423.1.2.2025 „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)«”; data ukończenia: 16 października 2025 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Kyowa Kirin Holdings B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Kyowa Kirin Holdings B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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) i art. 35a 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).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Kyowa Kirin Holdings B.V.