



## Rekomendacja nr 83/2023

z dnia 3 sierpnia 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Crysvida (burosumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Crysvida (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915;
- Crysvida (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922;
- Crysvida (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”, na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na badaniu RCT CL301 porównującym stosowanie burosumabu (BUR) z terapią konwencjonalną (TK), obejmującą stosowanie fosforu i aktywnej witaminy D w populacji pacjentów z XLH w wieku od 1 do 12 r.ż.

Wyniki badania CL301 w 64-tygodniowym okresie obserwacji wskazały na istotnie statystycznie większą poprawę krzywicy u pacjentów stosujących BUR w porównaniu do TK w punktach końcowych związanych z oceną radiologiczną w skali RGI-C, jak i w skali RSS. Wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść BUR w porównaniu do TK w 40 tyg. i 64 tyg. obserwacji w zakresie: odpowiedzi na leczenie, zmian parametrów biochemicznych związanych z metabolizmem kości i homeostazą fosforanów (zmiana stężenia fosforu w surowicy, zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR), zmian stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz w 64 tyg. obserwacji w zakresie: zmian wg kwestionariusza PROMIS w domenie oceniającej ból (zmiana istotna klinicznie), średniej zmiany wskaźnika z-score dla tempa wzrostu, zmian wyników oceny mobilności wg 6MWT. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych: zmiana wskaźnika z-score dla tempa wzrostu i tempa wzrostu (w 40 tyg.), zmian wg kwestionariusza PROMIS w domenach oceniających ból (w 64 tyg.), mobilność i zmęczenie oraz oceny jakości życia wg kwestionariusza SF-10.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia odnotowano u wszystkich pacjentów stosujących BUR oraz u większości pacjentów stosujących terapię konwencjonalną (100% vs 84,4%).

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań klinicznych dla populacji pediatrycznej obejmujących chorych w wieku 13-17 lat, a także brakiem długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu oraz danych dotyczących wpływu na odległe powikłania XLH. Ponadto przedstawione dane oceniające jakość życia pacjentów stosujących burosumab, pochodzą z krótkich okresów obserwacji i nie pozwalają na wnioskowanie o wielkości efektu i znaczeniu klinicznym w zakresie poprawy jakości życia.

Jednocześnie brak jest danych o minimalnej klinicznie istotnej różnicy w zakresie oceny krzywicy z wykorzystaniem skal RGI-C i RSS oraz oceny parametrów biochemicznych, w tym m.in. poziomu fosforanów.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Crystvita w miejsce terapii konwencjonalnej [redacted] Wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności BUR co wpłynęło na konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych (horyzont dożywotni). [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego [redacted]

### **Przedmiot wniosku**

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

- Crystvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Crystvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka; proponowana cena zbytu netto: [redacted];
- Crystvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka; proponowana cena zbytu netto: [redacted]

w programie lekowym „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Krzywice hipofosfatemiczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana

z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphatemia*). Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia.

Rodzinną krzywica hipofosfatemiczna jest uwarunkowana genetycznie tubulopatią, w której izolowany defekt cewkowej reabsorpcji fosforanów oraz upośledzenie syntezy  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  prowadzą do znacznych deformacji kośćca i niedoboru wzrostu. Dziedziczy się jako cecha związana z chromosomem X, w sposób dominujący.

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

U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom kalcytriolu. Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR, ang. *autosomal-dominant hypophosphatemic rickets*), klinicznie podobna do XLH.

Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X rozpoznawana jest najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń. Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu XLH zalecają terapię konwencjonalną, obejmującą stosowanie doustnego fosforu i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydiol).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych leczenie XLH opiera się na stosowaniu mieszanek fosforanowych, analogów witaminy D<sub>3</sub>, leczeniu neurochirurgicznym oraz zabiegach ortopedycznych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 49) brak jest obecnie finansowanych produktów leczniczych ze środków publicznych.

W ramach importu docelowego we wskazaniu XLH w okresie od 1 stycznia 2021 r. do 12 czerwca 2023 r. sprowadzono następujące produkty: One-Alfa, Reducto Specjal, Alpha D3, Phosphoneuros, Alfacalcidol 0,25 µg, Alfacalcidol 0,5 µg, Alfacalcidol 1 µg.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął terapię konwencjonalną (doustny fosfor + witamina D). Wybór uznaje się za zasadny.

### **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-dihydroksywitaminy D w surowicy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Crysvita 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;
- 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.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane i obejmuje leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie CL301 bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo burosumabu (BUR) i terapii konwencjonalnej (TK) stosowanego w populacji w wieku od 1 do ≤12 r.ż. W badaniu 29 pacjentów stosowało BUR, a 32 TK. Okres obserwacji wyniósł 64 tygodnie.

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oceniono na wysokie, a związanego z oceną punktów końcowych na niejasne. W pozostałych domenach ryzyko zostało ocenione na niskie.

Ponadto dla populacji pacjentów w wieku 13-17 lat, skrótowo przedstawiono wyniki 6 badań obserwacyjnych Walker 2023, Brener 2022, Ertl 2022, Gadion 2022, Paloian 2022, Ewert 2023 oraz opisy przypadków – badania Baradhi 2022, Jurca 2022, Mindler 2022 i Martín Ramos 2020, Boot 2019 (abstrakt konferencyjny).

### *Skuteczność kliniczna*

#### Populacja chorych z XLH w wieku od 1 do ≤12 r.ż.

Wyniki badania CL301 we wszystkich punktach końcowych związanych z oceną radiologiczną zmian krzywicy w skalach RGI-C i RSS wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść BUR w porównaniu do TK w 40. i 64. tygodniu obserwacji. Średnia zmiana całkowitego wyniku wynosiła wg:

- RGI-C<sup>1</sup> [pkt]:
  - w 40 tyg. – LSMD = 1,1 (95%CI: 0,8; 1,5);
  - w 64 tyg. – LSMD = 1,0 (95%CI: 0,7; 1,3);
- RSS<sup>2</sup> [pkt]:

---

<sup>1</sup> RGI-C (ang. *Radiographic Global Impression of Change*) – skala oceny zmian w nieprawidłowościach związanych z krzywicą w obrębie nadgarstka, kolan oraz związanych ze szpotawością/koślawością kości udowej, piszczelowej i strzałkowej. RGI-C wykorzystuje 7-punktową skalę do oceny poprawy w zakresie krzywicy w oparciu o RTG, które wykonuje się przed i po leczeniu. Wyniki mieszczą się w zakresie od -3 (oznacza ciężkie pogorszenie krzywicy) do +3 (oznacza całkowite wyleczenie z krzywicy);

<sup>2</sup> Skala ciężkości krzywicy (ang. *Rickets Severity Score, RSS*) – to 10-punktowy, radiograficzny system punktowy do oceny ciężkości krzywicy żywieniowej w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych w oparciu o stopień postrzępienia przynasad, wklęsłość i odsetek płytki wzrostu dotkniętej chorobą. W skali RSS przypisuje się łączny wynik w zakresie od 0 (brak krzywicy) do 10 (ciężka krzywica) na podstawie sumy uzyskanych wyników. Zmiana ujemna (redukcja wyniku) świadczy o poprawie krzywicy. Zmiana dodatnia (wzrost wyniku) świadczy o pogorszeniu krzywicy.

- w 40 tyg. – LSMD = -1,3 (95%CI: -1,7; -0,9);
- w 64 tyg. – LSMD = -1,2 (95%CI: -1,6; -0,8).

Odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako całkowity wynik RGI-C  $\geq 2$  występowała istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów w grupie stosującej BUR w porównaniu do TK zarówno w 40. tyg. (72,4% vs 6,3%), jak i w 64. tyg. obserwacji (86,2% vs 18,8%):

- w 40 tyg. – OR = 39 (95%CI: 7; 212);
- w 64 tyg. – OR = 34 (95%CI: 6; 206).

Wyniki badania CL301 wykazały także znamienne statystycznie różnice na korzyść BUR w porównaniu do TK w zakresie:

- zmian wg kwestionariusza PROMIS<sup>3</sup> w domenie oceniającej ból [pkt] w 40 tyg. obserwacji – LSMD = -5,02 (95%CI: -9,29; -0,75) – różnica klinicznie istotna;
- średniej zmiany długości w pozycji leżącej lub wysokości w pozycji stojącej (wskaźnik z-score) w 64 tyg. obserwacji – LSMD = 0,14 (95%CI: 0,00; 0,29);
- średniej zmiany wskaźnika z-score dla tempa wzrostu w 64. tyg. obserwacji (MD=1,09, 95% CI: b/d);
- zmian parametrów biochemicznych związanych z metabolizmem kości i homeostazą fosforanów:
  - zmiana stężenia fosforu w surowicy [mmol/l]:
    - w 40 tyg. – LSMD = 0,23 (95%CI: b/d);
    - w 64 tyg. – LSMD = 0,22 (95%CI: b/d);
  - zmiana wartości wskaźnika TmP/GFR [mmol/l]
    - w 40 tyg. – LSMD = 0,43 (95%CI: b/d);
    - w 40 tyg. – LSMD = 0,4 (95%CI: b/d);
- zmian stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP):
  - w 40 tyg. – MD = -17 (95%CI: b/d);
  - w 64 tyg. – MD = -28 (95%CI: b/d);
- zmian wyników oceny mobilności wg 6MWT<sup>4</sup> w 64 tyg. obserwacji - LSMD = 7 (95%CI: 0,01; 14,52).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie lub nie podano informacji o istotności statystycznej dla pozostałych punktów końcowych, takich jak:

- zmiana wskaźnika z-score dla tempa wzrostu / tempa wzrostu [cm/rok] w 40 tyg. obserwacji;
- zmiana stężenia 1,25(OH)2D [pmol/l] / 1,25(OH)2D [pg/ml] / 25(OH)D [nmol/l] / 25(OH)D [ng/ml];
- zmian wg kwestionariusza PROMIS w domenach oceniających ból (w 64 tyg.), mobilność i zmęczenie;
- ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-10.

#### Populacja pacjentów w wieku 1-18 lat – badania obserwacyjne (wybrane punkty końcowe)

Różnice istotnie statystycznie odnotowano w badaniach:

- Walker 2023 (jednoramienne, retrospektywne badanie, do którego włączono 55 pacjentów <18 r.ż.) - raportowano istotny statystycznie wzrost (poprawę) stężenia fosforanów w surowicy

---

<sup>3</sup> PROMIS - skala służąca do oceny zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego. W badaniu dla burosumabu zastosowano skróconą wersję skali PROMIS, która obejmowała następujące domeny: wpływ bólu na życie chorego, funkcje fizyczne: mobilność oraz zmęczenie. Za zmianę istotną klinicznie uznaje się wartość MCID=3

<sup>4</sup> 6MWT - samodzielny test wykonywany w celu określenia dystansu jaki chory może przejść po płaskim, twardym podłożu w czasie 6 minut, gdzie zmiana dodatnia świadczy o skuteczności leczenia.

(mediana wartości początkowej: 0,81 mmol/l vs mediana podczas ostatniej oceny klinicznej: 1,06 mmol/l);

- Brener 2022 (prospektywne, kohortowe badanie, obejmujące 10 pacjentów pediatrycznych) - po roku stosowania BUR zaobserwowano IS poprawę krzywicy w ocenie radiologicznej w skali RSS (wartość początkowa w skali RSS (mediana): 3 (1-3) vs wartość po 1 roku obserwacji w skali RSS (mediana): 0 (0-1));
- Gadion 2022 (dwuramienne, retrospektywne badanie porównujące BUR do TK) – w subpopulacji pacjentów w grupie BUR, która stosowała wcześniej TK przez co najmniej rok (19 pacjentów), wykazała IS różnice stężeń ALP między grupami: BUR: SD = 297,8 IU/l vs TK: SD = 451,0 IU/l;
- Paloian 2022 - odnotowano IS dodatnią zmianę stężenia fosforanów (0,9 mg/dl) w 12 miesiącu obserwacji, względem wartości początkowych. W analizowanej populacji (12 pacjentów) średni wynik RSS przed rozpoczęciem stosowania BUR wynosił 3. Po rozpoczęciu leczenia średni wynik RSS na podstawie pierwszego radiogramu wyniósł 2,1, średni wynik na podstawie najbardziej aktualnego radiogramu wyniósł 1,4.

W badaniach Ewert 2023 oraz Ertl 2022 nie odnotowano różnic IS dla uwzględnionych punktów końcowych.

#### Opisy przypadków pacjentów w wieku 13-17 lat

Analiza opisów przypadków Baradhi 2022, Jurca 2022 i Mindler 2022 oraz serii przypadków Martín Ramos 2020 (3 przypadki) i Boot 2019 (11 przypadków) wykazała, że zastosowanie BUR wiązało się z normalizacją / wzrostem stężenia fosforu, wapnia i fosfatazy alkalicznej.

Dodatkowo w opisie serii przypadków Boot 2019 raportowano poprawę w zakresie średniego całkowitego wyniku RSS oraz średniego całkowitego wyniku RGI-C. Ponadto raportowano również poprawę średniego wskaźnika zniekształcenia kończyny dolnej. Średnie wyniki w zakresie sprawności sportowej/fizycznej oraz bólu/komfortu uległy poprawie z wartości wyjściowych poniżej norm populacyjnych do wartości w normach populacyjnych w 160. tyg.

#### *Dodatkowo informacje o skuteczności*

Z uwagi na fakt, że w badaniach CL201 (badanie RCT fazy II, otwarte, porównujące BUR podawany co 2 tyg. (Q2W) vs podawany co 4 tyg. (Q4W) u chorych w wieku od 5 do  $\leq 12$  r.ż.) oraz CL205 (badanie jednoramienne fazy II oceniające działanie BUR u chorych w wieku od 1 do  $< 5$  r.ż.) zaprezentowano wyniki długookresowe tj. dla 160 tyg. obserwacji (maksymalny okres obserwacji dostępny w badaniach), poniżej przedstawiono wyniki w zakresie głównych punktów końcowych.

Procentowa zmiana (poprawa krzywicy) całkowitego wyniku wg RSS w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CL201 w 160. tyg. wyniosła -54%. Natomiast w badaniu CL205 procentowa zmiana całkowitego wyniku wg RSS w 160. tyg. wyniosła -68%. Zmiana względem wartości początkowych w badaniach CL201 i CL205 była IS ( $p < 0,0001$ ). IS różnice względem wartości początkowej raportowano również w zakresie zmiany stopnia ciężkości krzywicy wg RGI-C w badaniu CL205.

Zgodnie z informacją wskazaną w raporcie rejestracyjnym EMA w badaniu CL205 wzrost stężenia fosforu względem wartości początkowych był istotny statystycznie w przypadku każdej wizyty aż do 160. tygodnia. Natomiast w odniesieniu do badania CL201 wskazano, iż maksymalna resorpcja kanalikowa fosforanów osiągnęła wartość powyżej dolnej granicy normy w 88. tygodniu i utrzymywała się do 160. tyg. badania.

Ponadto, w badaniach CL201 i CL205 obserwowano również stałą IS redukcję poziomu ALP utrzymującą się do 160 tyg. obserwacji.

## Bezpieczeństwo

Wyniki badania CL301 w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że w grupie BUR w porównaniu do grupy TK istotnie statystycznie częściej występowały:

- zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) – OR = 11,80 (95%CI: 0,62; 223,50);
- TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem – OR = 5,06 (95%CI: 1,66; 15,47);
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania; AESI) – OR = 15,54 (95%CI: 4,89; 49,45).

Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ciężkich TEAE. W żadnej z grup nie odnotowano TEAE prowadzących do zgonu, przerwania leczenia ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI), tj. nadwrażliwość, hiperfosfatemię, mineralizację ektopową oraz zespół niespokojnych nóg nie odnotowano różnic IS.

W badaniu odnotowywano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia. W grupie stosującej BUR w porównaniu do grupy stosującej TK odnotowano IS częstsze występowanie: kaszlu (51,7% vs 18,8%), nieżyty nosa (24,1% vs 6,3%), biegunki (24,1% vs 6,3%), zaparc (17,2% vs 0,0%), próchnicy zębów (31,0% vs 6,3%), gorączki (55,2% vs 18,8%), rumienia w miejscu wstrzyknięcia (31,0% vs 0,0%), reakcji w miejscu wstrzyknięcia (24,1% vs 0,0%) oraz kontuzji (13,8% vs 0,0%). Dla pozostałych obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic między grupami.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Crysvita najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dzieci i młodzieży z XLH w trakcie badań klinicznych według danych z zakończonych badań długoterminowych obejmujących okres maksymalnej ekspozycji na burosumab wynoszący 214 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa) były: kaszel (55%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (54%), gorączka (50%), ból głowy (48%), wymioty (46%), ból kończyny (42%), ropień zęba (40%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), biegunka (27%), nudności (21%), wysypka (20%), zaparcie (12%) i próchnica zębów (11%).

### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- w badaniu CL301 nie uczestniczyli chorzy w wieku 13-17 lat;
- dostępne dane dotyczące jakości życia pacjentów stosujących burosumab, pochodzą z krótkich okresów obserwacji i nie pozwalają na wnioskowanie o wielkości efektu i znaczeniu klinicznym w zakresie poprawy jakości życia.
- brak długoterminowych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu oraz wpływu na odległe powikłania XLH.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocenę opłacalności dla porównania burosumabu (BUR) i terapii konwencjonalnej (doustny fosfor + aktywna witamina D) przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost utility analysis*) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Uwzględniono koszty leków, koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się oraz koszty zabiegów ortopedycznych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie burosumabu w miejsce terapii konwencjonalnej jest [redacted]

Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] w wariancie [redacted] oraz [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi [redacted]

z perspektywy NFZ

- o [redacted] za opak. leku Crysvida 10 mg;
- o [redacted] za opak. leku Crysvida 20 mg;
- o [redacted] za opak. leku Crysvida 30 mg;

z perspektywy wspólnej

- o [redacted] za opak. leku Crysvida 10 mg;
- o [redacted] za opak. leku Crysvida 20 mg;
- o [redacted] za opak. leku Crysvida 30 mg.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ [redacted]

[redacted]



### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności BUR co wpłynęło na konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych (horyzont dożywności).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

### **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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Crysvida spowoduje [redacted]

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Liczebność populacji [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę brak danych epidemiologicznych, jak również danych z rejestrów klinicznych dotyczących populacji pacjentów z XLH w Polsce, należy wskazać na brak możliwości weryfikacji przedłożonych oszacowań.

Ponadto ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione publikacje (RACGP 2022, Trombetti 2022, González-Lamuno 2022, BPABG 2020, Haffner 2019, Laurent 2021) dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu XLH, wskazują, że niezwłocznie po postawieniu diagnozy zaleca się wdrożenie leczenia konwencjonalnego, na które składa się stosowanie doustnego fosforu i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfacalcydol).

Wytyczne Haffner 2019 oraz González-Lamuno 2022 wskazują, iż nie zaleca się rutynowej suplementacji wapnia u dzieci z XLH, chociaż należy przeprowadzić ocenę dietetyczną dziennego spożycia wapnia.

Wytyczne RACGP 2022, González-Lamuno 2022, BPABG 2020 oraz Haffner 2019 wskazują, iż jeśli to możliwe należy wdrożyć leczenie burosumabem u dzieci z XLH  $\geq 1$  r.ż. Natomiast wytyczne González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019 precyzują dodatkowo, że leczenie należy wdrożyć u dzieci i młodzieży z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiologicznych, która jest oporna na konwencjonalne leczenie lub występują powikłania związane z konwencjonalną terapią lub pacjent jest niezdolny do przestrzegania konwencjonalnej terapii. Przy czym należy zaznaczyć, iż nie zaleca się stosowania skojarzenia burosumabu z konwencjonalnym leczeniem (RACGP 2022, González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019).

Dodatkowo w rekomendacjach Trombetti 2022, González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019 wskazano, że nie zaleca się rutynowego podawania rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) u pacjentów z XLH, natomiast leczenie to można rozważyć u dzieci o niskim wzroście pod warunkiem, że poziom ALP i parathormonu są kontrolowane.

### Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono dla leku Crysvita (burosumab) 6 rekomendacji pozytywnych (G-BA 2022, HAS 2019, HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2020 oraz NICE 2018), jedną pozytywną warunkową (CADTH 2020) i jedną negatywną (NCPE 2020).

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne leczenie XLH, a wyniki badań dla burosumabu zdają się wskazywać, iż zastosowanie leku Crysvita związane jest z dodatkową korzyścią kliniczną przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Natomiast CADTH wydał pozytywną rekomendację pod warunkiem obniżenia ceny.

W dokumencie NCPE 2020 wskazano na brak efektywności kosztowej. Stwierdzono, iż cena burosumabu jest zbyt wysoka w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia XLH.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.528.2023.13.ELA; PLR.4500.529.2023.17.ELA; PLR.4500.530.2023.13.ELA) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań,

10 mg, 1 fiołka, GTIN: 05038903003915; Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiołka, GTIN: 05038903003922; Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiołka, GTIN: 05038903003939 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „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. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 82/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Crysvita (burosumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”.
2. Raport nr: OT.423.1.18.2023. 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. Data ukończenia: 20 lipca 2023 r.