

Warszawa, dn. 13 czerwca 2023 r.

Szanowny Pan

dr n. med. Roman Topór- Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915; Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922; Crysvita (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939; znak sprawy: OT.423.1.18.2023.3.OG.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 26 maja 2023 roku, znak OT.423.1.18.2023.3.OG w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych:

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

względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), Kyowa Kirin Holdings B.V. reprezentowana przez Michała Opuchlika, będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnione analizy HTA (analiza kliniczna, problemu decyzyjnego, ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia, analiza racjonalizacyjna oraz modele obliczeniowe do wspomnianych analiz) w wersjach 1.2. wraz

z komentarzami do poszczególnych uwag Analityków Agencji sformułowanych w piśmie, które przedstawiono poniżej.

1. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach AKL nie uwzględniono m.in. takich badań jak Ewert 2023, Sawamura 2022 czy też Walker 2023. Z uwagi na fakt, iż ostatnią datę wyszukiwania zaraportowano 16 września 2022 r., natomiast data złożenia wniosku to 31.03.2023 r. bardzo proszę o przeprowadzenie aktualizacji przeglądu systematycznego wraz opisem wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Aktualizacji wymaga również wyszukiwanie przeprowadzone w bazach ADRReports oraz WHO UMC.

Dodatkowo należy dodać opis rekomendacji refundacyjnych NCPE4 z 2020 r.

Odpowiedź:

Przegląd systematyczny został zaktualizowany. Analizę uzupełniono o nowe badania dla burosumabu spełniające kryteria włączenia do analizy zdefiniowane na poziomie PICOS. Do analizy włączono ww. badania *Ewert 2023* and *Walker 2023*. Z kolei badanie *Sawamura 2022* nie spełnia kryteriów włączenia, ponieważ w badaniu opisano 5 przypadków chorych z klinicznie rozpoznaną krzywicą hipofosfatemiczną (HPR). W badaniu nie określono, czy u chorych rozpoznano XLH. Opisy przypadków zostały włączone do analizy AKL, jeśli zawierały dane dla chorych w wieku 13-17 lat. W badaniu *Sawamura 2022* uczestniczyli chorzy w wieku 1,6-11,2 lat.

Analizę zaktualizowane o najnowsze dane z baz ADRReports i WHO UMC oraz opis rekomendacji refundacyjnej NCPE 2020.

2. *AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach opisu technologii opcjonalnych przedstawionego w ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono informacji o sposobie i poziomie finansowania.

Odpowiedź:

Analizę problem decyzyjnego uzupełniono o informację o sposobie i poziomie finansowania technologii opcjonalnych (Rozdział 5.2).

- 3. Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach kosztów monitorowania pacjentów uwzględniono koszty RTG kości kończyny dolnej celowane lub czynnościowe, przy czym zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego badania RTG obejmują obrazowanie stawów kolanowych i obu nadgarstków przeprowadzane w celu oceny ciężkości krzywicy. Przedmiotowe koszty powinny zostać uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Odpowiedź: W analizie ekonomicznej dokonano aktualizacji wyceny kosztów monitorowania leczenia w programie lekowym, w ramach której uwzględniono m.in. oddzielne procedury dla badania RTG stawów kolanowych oraz badania RTG obu nadgarstków.

- 4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W rozdz. 6.1.3. przedstawiono zestawienie rocznych kosztów leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, przy czym nie przedstawiono szczegółowej metodologii ich oszacowania.

Odpowiedź: W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej przedstawiono opis sposobu oszacowania rocznych kosztów leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął następujące założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

[REDACTED]

Odpowiedź: Głównym celem terapii burosumabem u dzieci z XLH jest poprawa poziomu fosforanów w surowicy, a tym samym wyleczenie lub znaczne zmniejszenie nasilenia choroby, ułatwienie odpowiedniego wzrostu kości, poprawa jakości życia, funkcjonowania fizycznego i mobilności. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opinii specjalisty od spraw szkieletu – profesora Colina Farquharsona z Uniwersytetu w Edynburgu – normalizacja stężenia FGF23, a tym samym przywrócenie poziomu fosforanów u dzieci leczonych burosumabem pozwoli na właściwą mineralizację nowoutworzonej macierzy kostnej oraz prawidłowy proces tworzenia kości na płytce wzrostowej. Pozwoli to wyeliminować typowe objawy XLH, a gdy dziecko przejdzie przez okres dojrzewania i wejdzie w dorosłość, jego kości będą w pełni zmineralizowane, urosną do swojego maksymalnego potencjału, a ich kształt i struktura będą prawidłowe.¹

Wpływ prawidłowego leczenia dziecka z XLH na jego stan zdrowia w okresie dorosłości opisano także w publikacji *Glorieux 2022*², w której to stwierdzono, iż interwencja polegająca na przywróceniu poziomu fosforanów we wczesnym okresie życia podczas krytycznych etapów rozwoju szkieletu u dzieci z XLH może zoptymalizować wzrost i zapobiec lub zmniejszyć deformacje kości w dzieciństwie. Zdrowsza struktura kości wraz z lepszą funkcją mięśni prowadzi do aktywności fizycznej poprawiającej zdrowie układu mięśniowo-szkieletowego przez całe życie.

W świetle powyższych argumentów zasadne staje się założenie przyjęte w analizie podstawowej, [REDACTED]

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/documents/committee-papers-2>

² Glorieux, F.H., Bonewald, L.F., Harvey, N.C. *et al.* Potential influences on optimizing long-term musculoskeletal health in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Orphanet J Rare Dis* **17**, 30 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02156-x>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powyzsze zalozenie nie zostalo w wystarczajacy sposob opisane i uzasadnione w przedlozonej AE. Alternatywne wartosci prawdopodobienstw przejść powinny zostac uwzględnione w analizie wrażliwości.

Odpowiedź: [Redacted text block]

[REDACTED]

Niezbędne jest również przedstawienie szerszych uzasadnień dla poniżej wskazanych założeń dotyczących śmiertelności pacjentów:

- chorzy wykazują większą śmiertelność po 18. r.ż. ze względu na brak możliwości poprawy stanu zdrowia związanego z zakończeniem przyjmowania burosumabu;

- zastosowanie skali zmniejszenia HR (na poziomie 50%) dla śmiertelności chorych [REDACTED]

Proszę również o przedstawienie oszacowań dla wariantu analizy wrażliwości nieuwzględniającego większej śmiertelności u dorosłych pacjentów.

Odpowiedź: W analizie ekonomicznej przedstawiono uzasadnienie dla założenia, iż chorzy wykazują większą śmiertelność po 18. r.ż. Dane empiryczne opisane w publikacji *Hawley 2020*³ wskazują jednoznacznie, że w badanej grupie chorych na XLH zwiększona śmiertelność dotyczyła tylko pacjentów dorosłych (HR = 2,93 w populacji z możliwym XLH oraz HR = 6,65 w populacji z wysoce prawdopodobnym XLH w porównaniu do populacji generalnej), nie odnotowano zgonu żadnego chorego w wieku <18 lat – stąd w modelu przyjęto większą śmiertelność tylko u osób dorosłych. Jednakże w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej testowano alternatywny wariant analizy wrażliwości zakładający brak zwiększonej śmiertelności u dorosłych pacjentów (wariant ten testowano w ramach maksymalnej wartości parametru „Wiek od którego nalicza się HR dla śmiertelności w populacji XLH”).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na niepewność dotyczącą wartości tego parametru w analizie podstawowej wybrano wartość środkową (50%), a w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne, tj. 0% [REDACTED] oraz 100%

[REDACTED]

³ Hawley S., Shaw N.J., Delmestri A., Prieto-Alhambra D., i in., *Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis*, J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):e871–8

5. *Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Z uwagi na brak badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów w wieku od 13 do 18 r.ż. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ze względów formalnych należy przeprowadzić oszacowania ceny leku, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER dla ww. populacji.

Odpowiedź: Zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oszacowania urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania tego leku jest nie wyższy niż koszt technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wykonuje się gdy analiza kliniczna „nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. Wnioskodawca przedstawił jednak w swojej analizie klinicznej wyniki randomizowanego badania klinicznego (RCT) wykazującego wyższą skuteczność burosumabu w stosunku do komparatora we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, nie jest wymagane oszacowanie ceny zgodnej z art. 13 ust 3. Ustawy. Takie żądanie jest przejawem nierównego traktowania Wnioskodawcy. Badania włączone do analizy klinicznej nie obejmowały co prawda części populacji pediatrycznej (od 13 do 18 r.ż.), nie stanowi to jednak powodu do podważenia faktu, iż odnaleziono badania dowodzące wyższości burosumabu nad komparatorem we wnioskowanym wskazaniu.

Należy zauważyć, że badania kliniczne konstruowane są w taki sposób, że obejmują w większości przypadków duże przedziały wiekowe chorych, np. populację dorosłych czy populację dzieci. W sytuacji gdy nie są udostępniane dane jednostkowe pacjentów, nie ma pewności, czy w badanej grupie chorych znaleźli się przedstawiciele wszystkich roczników z danej populacji. Jeżeli w danej grupie chorych nie znaleźli się przedstawiciele jednego czy kilku roczników danej populacji, to w analogii do omawianej uwagi należałoby oszacować ceny zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W szczególności ceny zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy należałoby każdorazowo szacować w przypadku leków stosowanych w populacji dorosłych – w każdym przypadku można bowiem znaleźć populację chorych starszych niż

7. *Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, nie dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Biorąc pod uwagę brak długoterminowych badań dotyczących efektywności klinicznej BUR oraz niepewność założeń dotyczących utrzymywania się korzyści klinicznych wynikających z zastosowania BUR, [REDACTED]

Analizę należy uzupełnić o alternatywne scenariusze uwzględniające skrócenie horyzontu czasowego analizy.

Odpowiedź: W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej testowano krótsze niż dożywotni długości horyzontu czasowego (w ramach alternatywnych wartości parametru „Wiek chorego kończący horyzont czasowy analizy”).

8. *Analiza nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W wyniku przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych odnaleziono raporty HTA: NICE 2018 oraz CADTH 2020, które zostały uwzględnione w analizie konwergencji. Niemniej, analizę należy uzupełnić o wyniki analiz ekonomicznych przeprowadzonych na potrzeby procesu HTA w innych agencjach m.in. PBAC 2021, SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2022. Publikacje te były dostępne na dzień złożenia wniosku.

Dodatkowo opis powinien zostać pogłębiony w zakresie zidentyfikowanych ograniczeń oraz założeń przyjętych modelowaniu.

Odpowiedź: Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT "w ramach przeglądu systematycznego zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane". W wyniku tego przeglądu nie znaleziono analiz wskazanych w uwadze. Jednak w zaktualizowanej wersji raportu przedstawiono i odniesiono się do wyników analiz wymienionych w uwadze. [REDACTED]

[REDACTED] –
pogłębiony opis przedstawiono w analizie ekonomicznej.

9. *BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki BIA podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń. Powyższe nie powinno mieć zastosowania w kontekście oszacowań wielkości populacji. Zasadnym jest przeprowadzenie stosownych oszacowań w BIA z uwzględnieniem konserwatywnych wartości wielkości populacji (wartości zaokrąglonych „w górę”).

Odpowiedź: W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono oszacowania wielkości populacji docelowej oraz populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana z wartościami zaokrąglonymi w górę.

10. *BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Crysvisa, lek ten będzie stosowało 90% pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Nie przedstawiono uzasadnienia powyższego założenia. Ponadto zasadnym byłoby przeprowadzenie wariantu analizy wrażliwości uwzględniającego, iż po osiągnięciu stabilizacji rynku, lek Crysvisa będzie stosować 100% pacjentów kwalifikujących się do programu.

Odpowiedź: W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono uzasadnienie dla założenia, zgodnie z którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w równych proporcjach w ciągu pozostałych 9 miesięcy I roku analizy. W rozdziale 2.7. napisano, iż w związku ze stanem chorych czekających na aktywne leczenie XLH przyjęto, że rozpoczną oni leczenie stosunkowo szybko po objęciu refundacją burosumabu. Odsetek 90% osiągnięty w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji jest rzeczą jasną wartością niepewną i hipotetyczną, w związku z czym założenie to testowano w analizie wrażliwości. Należy jednak zauważyć, iż uzyskanie tak wysokiego poziomu refundacji wnioskowanej technologii w tak krótkim czasie jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia oszacowań wydatków płatnika publicznego.

W odpowiedzi na uwagę w zaktualizowanej wersji BIA testowano alternatywny wariant analizy wrażliwości zakładający, iż po osiągnięciu stabilizacji rynkowej 100% chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego będzie leczonych burosumabem.

11. AR zawiera przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań bez podziału na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Istnieje konieczność przedstawienia wyników analizy racjonalizacyjnej w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Odpowiedź: W zaktualizowanej wersji analizy racjonalizacyjnej wyniki przedstawiono w podziale na lata obowiązywania decyzji refundacyjnej.

12. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia).

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować opisanych jako:

[Redacted]

[Redacted]

- Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Odpowiedź: [Redacted].

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Odpowiedź: Wszystkie analizy zostały zaktualizowane o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r. oraz komunikaty DGL o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–marzec 2023 r.

Z poważaniem,

Michał Opuchlik

Pełnomocnik