

Warszawa, dn. 04 września 2025 r.

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto dla produktu leczniczego **Crysvita® (burosumab)** w ramach programu lekowego **B.151 „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD10 E.83.3)”**, znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTMiT: PLR.4500.1007.2025.12.ELA PLR.4500.1008.2025.13.ELA PLR.4500.1009.2025.13.ELA; 21.07.2025.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 21 sierpnia 2025 roku, znak sprawy DPL.423.1.2.2025.7.KP, dotyczące niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją:

- **CRYSVITA, Burosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003915;**
- **CRYSVITA, Burosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003922;**
- **CRYSVITA, Burosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol., GTIN: 05038903003939;**

w ramach istniejącego programu lekowego tj. B.151 „*Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD10 E.83.3)*”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345), Kyowa Kirin Holdings B.V., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie DPL.423.1.2.2025.7.KP dot. analizy HTA dla leku Crysvita®.

1. Uwaga Agencji

Analizy wnioskodawcy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3. Rozporządzenia). W szczególności należy zaktualizować następujące źródła danych i założeń uwzględnionych w AE i AWB:

- *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych (Dz.U. 2025 poz. 388);*
- *Zarządzenie nr 23/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, aktualne nr 60/2025/DSOZ;*
- *Zarządzenie nr 119/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne;*
- *Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, aktualnie nr A57/2025/DSOZ;*

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji analizy zostały zaktualizowane względem aktualnego na dzień uzupełnienia minimalnych wymagań *Obwieszczenia MZ w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych* oraz powyższych zarządzeń, obowiązujących w momencie składania uzupełnień.

2. Uwaga Agencji

AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie poddano analizie następującej publikacji:

- *Gaetano Paride Arcidiacono, Valentina Camozzi, Giovanni Tripepi, Predictors of response to burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: real-world data from an Italian cohort, Journal of Endocrinological Investigation (2025) 48:1857–1869;*
- *Pablo Florenzano, Erik A Imel, Aliya A Khan, Real-world effectiveness of burosumab vs oral phosphate and active vitamin D in adults with X-linked hypophosphatemia, Journal of Bone and Mineral Research, Volume 40, Issue 8, August 2025, Pages 973–986;*

- *Julia Herrou, Jacques Fechtenbaum, Anya Rothenbuhler, Development of Spinal Enthesopathies in Adults With X-linked Hypophosphatemia, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 108, e1524–e1531;*
- *Toshimi Michigami¹, Hee Gyung Kang, Noriyuki Namba, Burosumab treatment of X-linked hypophosphatemia patients: interim analysis of the SUNFLOWER longitudinal, observational cohort study, JBMR Plus, 2024, 8, ziae079*

Odpowiedź Wnioskodawcy

Spośród wskazanych powyżej publikacji, po przeprowadzeniu ich analizy, do AKL włączono ostatecznie 2 badania: *Florenzano 2025* oraz *Arcidiacono 2025*.

Pozostałe publikacje nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Szczegółowe powody wykluczenia podano poniżej:

- *Toshimi Michigami, Hee Gyung Kang, Noriyuki Namba, Burosumab treatment of X-linked hypophosphatemia patients: interim analysis of the SUNFLOWER longitudinal, observational cohort study, JBMR Plus, 2024* – publikacja spełnia kryterium wykluczenia z analizy z powodu niewłaściwej populacji: do badania włączono jedynie chorych pochodzenia azjatyckiego. Zgodnie z kryteriami PICOS wskazanymi w AKL, do analizy nie włączano badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji azjatyckiej.
- *Julia Herrou, Jacques Fechtenbaum, Anya Rothenbuhler, Development of Spinal Enthesopathies in Adults With X-linked Hypophosphatemia, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 108, e1524–e1531* – publikacja spełnia kryterium wykluczenia z analizy z powodu niewłaściwej populacji: w publikacji analizowano dane dla populacji chorych z XLH po zawężeniu do osób, u których wykonano w tym samym ośrodku 2 badania obrazowe lub radiogramy EOS® w odstępie co najmniej 2 lat w okresie od czerwca 2011 r. do marca 2022 r. Celem badania była identyfikacja czynników ryzyka związanych z rozwojem i progresją entezopatii kręgosłupa u dorosłych z XLH. Dane w badaniu analizowano w podgrupach wydzielonych w zależności od progresji entezopatii kręgosłupa. Celem badania nie była zatem ocena skuteczności lub bezpieczeństwa burosumabu.

3. Uwaga Agencji

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich publikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b rozporządzenia (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

W szczególności w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono następujących opracowań wtórnych:

- *Dalal S. Ali, Reza D. Mirza, Farah Alsarraf, Systematic Review: Efficacy of Medical Therapy on Outcomes Important to Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2025, 110, 1767–1780*

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wskazane powyżej opracowanie wtórne zostało uwzględnione w AKL.

4. Uwaga Agencji

Analizy nie zawierają imion i nazwisk autorów niepublikowanych ekspertyz i opinii (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jednocześnie zwracam się z prośbą o przekazanie uzupełnionych dokumentów analizami (w formacie .docx) w wersji zawierających wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w biuletynie AOTMiT.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach treści najnowszego obwieszczenia MZ ws. leków refundowanych z dnia 17 czerwca 2025 r.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyliła się do uwagi i załącza dokumenty wraz [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizy zostały zaktualizowane względem aktualnego na dzień uzupełnienia minimalnych wymagań Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

Dodatkowy komentarz Wnioskodawcy

[REDACTED]