

Warszawa, dn. 14 listopada 2025 r.

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

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Oxlumo® (lumazyran)** w ramach programu lekowego B.129.FM: „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)”; znak sprawy: DIPOTM.423.1.3.2025.4.AS.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 28 października 2025 roku, znak DIPOTM.423.1.3.2025.4.AS w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: **Oxlumo, Lumasiranum, Roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814138** w ramach programu lekowego B.129.FM: „Leczenie chorych na pierwotną hiperoksalurię typu 1 (ICD-10: E74.8)” 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 i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345), Medison Pharma Sp. z o.o., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Uwaga 1:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§3 Rozporządzenia).

- a. *Przegląd systematyczny przeprowadzono na początku sierpnia 2025 roku. Dodatkowo, w przypadku AE (tab. 64, s. 121) wskazano, że przegląd w bazie NICE miał miejsce w lutym 2023 roku. Dokumentacja została natomiast złożona pod koniec września 2025 roku.*
- b. *Wniosek został złożony w roku 2025, natomiast daty dostępu do części pozycji bibliograficznych, pochodzą z lat wcześniejszych. Przedstawiona dokumentacja sprawia wrażenie przygotowanej na podstawie starszej wersji materiałów, co rodzi wątpliwości co do jej kompletności i aktualności. Dodatkowo stwierdzono, że część linków zamieszczonych w bibliografii prowadzi do nieistniejących stron, co utrudnia ocenę poprawności przytoczonych danych i ogranicza przejrzystość dokumentacji.*
 - i. *Wnioskodawca odwołuje się w poszczególnych analizach do różnych wersji tego samego dokumentu, z których żadna nie jest aktualna (dot. Milliner D.S., Harris P.C., Sas D.J. i in., Primary Hyperoxaluria Type 1, ostatnia data aktualizacji: 15 sierpnia 2024 r.).*
 - ii. *Dokumenty źródłowe: PubChem 2022, NHS 2021a, NHS 2021b, NICE technology appraisal, EAU 2022 posiadają nowsze wersje niż te cytowane w bibliografii.*
 - iii. *Dla pozycji m.in. FDA 2020, PRISMA 2020, IHME 2016, AWMSG 2022, HAS 2021 załączone linki prowadzą do nieistniejących stron.*
- c. *Przedstawione w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji pochodzące z: EMA/EudraVigilance, VigiAccess oraz FDA wymagają aktualizacji. Ponadto proszę o uzupełnienie informacji o komunikaty z bazy FAERS.*
- d. *Wnioskodawca odwołuje się to nieobowiązujących aktów prawnych oraz nie zachowuje spójności w odwołaniach do aktów prawnych w poszczególnych analizach:*
 - i. *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań - w AE i BIA wnioskodawca powołuje się na nieaktualne rozporządzenie z 2021 r.*
 - ii. *Ustawa refundacyjna – w AE oraz BIA wnioskodawca powołuje się na ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696. We wrześniu 2025 r. wszedł w życie akt zmieniający (Dz.U. 2025 poz. 1192).*
 - iii. *Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej – w AE oraz BIA wnioskodawca powołuje się na ustawę z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135). We wrześniu 2025 r. wszedł w życie akt zmieniający ustawę.*
 - iv. *Zarządzenie programy lekowe - zarządzenie nr 167/2023/DSOZ z dnia 13 listopada 2023 r. jest wygaszone (było ważne do 31.03.2025 r.). Aktualny akt prawny to zarządzenie nr 22/2025/DSOZ.*
 - v. *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna – w BIA wnioskodawca opiera się na starszym zarządzeniu nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 roku. W AE z kolei na nowszym – nr 60/2025/DSOZ.*
 - vi. *Zarządzenie leczenie szpitalne - w BIA wnioskodawca opiera się na starszym dokumencie nr 48/2025/DSOZ z dnia 30 czerwca 2025 r, a w AE na nowszym o nr 57/2025/DSOZ.*

Proszę o weryfikację i aktualizację bibliografii oraz ujednolicenie źródłowych dokumentów w analizach.

Odpowiedź:

Wszystkie wskazane referencje zostały zweryfikowane, ujednolicone i zaktualizowane.

Uwaga 2:

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD):

1. Uwagi dodatkowe:

- a. W dokumentacji wnioskowej stwierdzono niezgodność w zakresie doboru komparatorów pomiędzy poszczególnymi częściami analizy. W analizie problemu decyzyjnego (APD) wskazano trzy substancje czynne jako potencjalne komparatory terapii ocenianej. Natomiast w analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (BIA) uwzględniono jedynie jeden z wymienionych komparatorów, pomijając pozostałe dwie substancje bez podania uzasadnienia. Dobór komparatorów powinien być spójny z obowiązującą praktyką kliniczną w Polsce oraz konsekwentny w całej dokumentacji – od APD po BIA.

Odpowiedź:

Uzasadnienie wyboru komparatora zostało doprecyzowane. Wybór komparatora jest spójny we wszystkich częściach analizy.

Szczegółowy opis przedstawiono w zaktualizowanej wersji *Analizy problemu decyzyjnego*.

Uwaga 3:

W ramach analizy klinicznej (AKL):

1. Zgodność kryterium z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia):

a.

[REDACTED]

2. Uwagi dodatkowe:

- a. W przypadku chorób rzadkich, w tym pierwotnej hiperoksalurii typu 1, stosowanie sztywnych kryteriów minimalnej liczebności (np. wymogu włączenia co najmniej 10 pacjentów do badania) nie zawsze jest zasadne i może prowadzić do nieuzasadnionego odrzucenia istotnych danych klinicznych. Z uwagi na bardzo niską częstość występowania choroby, heterogeniczność przebiegu klinicznego oraz ograniczoną dostępność pacjentów, badania obejmują często niewielkie grupy, a w niektórych przypadkach – nawet pojedyncze serie przypadków (case series) lub opisy przypadków (case reports). W takich sytuacjach, dane o mniejszej liczebności mogą być jedynym dostępnym źródłem informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, zwłaszcza w podgrupach, takich jak pacjenci po przeszczepieniu nerki.

Odpowiedź:

Kryteria kwalifikacji zostały doprecyzowane w związku ze zmianami w uzgodnionym Programie lekowym.

Uwagi Analityków Agencji zostały zaimplementowane w zaktualizowanej *Analizie klinicznej*.

Uwaga 4:

W ramach analizy ekonomicznej (AE):

1. Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia)

- a. W przedstawionej analizie ekonomicznej wskazano, iż przeprowadzono przegląd systematyczny w zakresie wartości użyteczności, jednakże w dokumentacji nie udostępniono listy odnalezionych publikacji ani uzasadnienia powodów ich wyłączenia z dalszej analizy. Brak tych informacji uniemożliwia ocenę kompletności i transparentności procesu selekcji danych źródłowych, a tym samym wiarygodności przyjętych wartości parametrów użyteczności. W ramach niezależnego wyszukiwania analitycy agencji zidentyfikowali m.in. publikację De Freitas 20231, której brak wśród pozycji uwzględnionych w AE pozostaje niejasny. Ponadto analitykom nie udało się odnaleźć jedynej publikacji (Modersitzki 2019) włączonej do analizy. 1 de Freitas, H. M., Danese, D., Hubig, L., Lloyd, A., & Lombardelli, S. (2023). Estimating health state utilities in primary hyperoxaluria type 1: a valuation study. *Journal of Medical Economics*, 26(1), 386–393. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2176678>.

Proszę o uzupełnienie dokumentacji o pełną listę publikacji odnalezionych w toku przeglądu, wraz z uzasadnieniem decyzji o włączeniu lub wyłączeniu poszczególnych pozycji.

2. Analiza wrażliwości (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia)

- a. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w tabeli 46. AE, w ramach analizy wrażliwości testowano jedynie zmiany w zakresie stopy dyskonta oraz horyzontu czasowego. Dodatkowo nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń dotyczących alternatywnego horyzontu czasowego. Zastosowanie zmienności jedynie dwóch parametrów stanowi istotne ograniczenie analizy, ponieważ nie pozwala na ocenę wpływu niepewności kluczowych założeń modelowych. W szczególności, w analizie wrażliwości należałoby uwzględnić również zmienność następujących parametrów: masa ciała i wiek pacjenta (mające wpływ na dawkowanie i koszty leczenia), dawkowanie (podano jedynie odniesienie do rozdziałów, bez wartości parametrów), jakość życia (podano tylko odniesienie do rozdziałów), skuteczności leczenia.

3. Uwagi dodatkowe:

- a. W dokumentacji odnotowano brak spójności pomiędzy wskazanymi komparatorami w analizie problemu decyzyjnego (APD) a tymi zastosowanymi w analizie ekonomicznej (AE). W APD wskazano trzy substancje jako obowiązujące lub możliwe komparatory kliniczne, natomiast w AE odniesiono się wyłącznie do pirydoksyny (witaminy B6). Taka niespójność ogranicza możliwość kompleksowej oceny efektywności kosztowej badanej technologii, ponieważ nie obejmuje wszystkich istotnych alternatyw terapeutycznych uznawanych za standard leczenia w populacji docelowej.
- b. W tabeli 57. wskazano, iż przedstawia ona parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości, jednak jedna z kolumn została opisana jako odnosząca się do analizy jednokierunkowej, co wprowadza niespójność w opisie. Dodatkowo nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych wartości minimalnych i maksymalnych analizowanych parametrów. Co więcej, opisy tabel w AE nie odpowiadają tabelom w załączonym arkuszu Excel oraz treść poszczególnych rozdziałów nie jest zgodna z tytułami, co utrudnia weryfikację spójności i kompletności przedstawionych informacji.
- c. W AE wykorzystano schemat PRISMA w wersji z 2009 roku, mimo iż dostępna jest zaktualizowana wersja wytycznych PRISMA 2020, zalecana do stosowania w aktualnych przeglądach systematycznych.

- d. *W bibliografii odnotowano obecność dokumentu MAHTA 2018, do którego nie ma żadnych odniesień w treści analizy. Ponadto dokument ten nie dotyczy przedmiotowego problemu zdrowotnego ani ocenianej technologii medycznej, co budzi wątpliwości co do zasadności jego uwzględnienia w spisie literatury. Proszę o wyjaśnienie przyczyny ujęcia tego źródła w bibliografii.*

Odpowiedź:

1a) Zaktualizowano i uzupełniono przegląd systematyczny do wartości użyteczności. Dodatkowo, w ramach przekazanej dokumentacji przekazano aneks do analizy ekonomicznej z zestawieniem przedstawiającym powody wykluczenia publikacji.

2a) Opis analizy wrażliwości został rozszerzony.

3a) Dokumentacja została uspołniona pod kątem opisu komparatora.

3b) W analizie ekonomicznej dodano szerszy opis wyjaśniający tabelę.

3c i 3d) Wszystkie wskazane referencje zostały zweryfikowane i zaktualizowane w opisach.

Uwaga 5:

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

1. Uwagi dodatkowe:

- a. *W dokumentacji występuje brak spójności pomiędzy wskazanymi komparatorami w analizie problemu decyzyjnego (APD) a analizą wpływu na budżet (BIA). W APD wskazano trzy substancje jako obowiązujące lub możliwe komparatory kliniczne, natomiast w BIA uwzględniono jedynie pirydoksynę (witaminę B6). Taka niespójność ogranicza możliwość pełnej i wiarygodnej oceny wpływu finansowego technologii, ponieważ analiza budżetowa nie odzwierciedla rzeczywistej struktury leczenia w populacji docelowej ani potencjalnych zmian udziałów rynkowych między wszystkimi istotnymi opcjami terapeutycznymi.*
- b. *W treści dokumentu, w miejscu odwołania w tabeli 13. (str. 28), widnieje komunikat „Error! Reference source not found”, co wskazuje na błąd w odwołaniu do źródła. Błąd ten utrudnia interpretację treści oraz weryfikację danych przywoływanych w analizie. Proszę się o weryfikację i korektę odwołania.*
- c. *Wskazane przez wnioskodawcę aktualne wydatki budżetowe związane z leczeniem populacji docelowej wymagają weryfikacji. Agencja porównała przedstawione kwoty z faktycznymi raportowanymi danymi i zauważono znaczną rozbieżność. Proszę o przedstawienie zastosowanej metodyki wyliczeń.*

Odpowiedź:

1a) Dokumentacja została uspołniona pod kątem opisu komparatora.

1b) Poprawiono odwołanie.

1c) Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano, biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 2025 roku. Ze względu na brak szczegółowych danych odnośnie do wielkości populacji leczonej w 2025 oraz niepewność danych, w analizie przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w 3 możliwych wariantach.

Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie jak dla scenariusza istniejącego z analizy podstawowej. Wszystkie koszty zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej z uwzględnieniem założeń modelu opartych na danych z badań klinicznych takich jak: prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowia, czas trwania leczenia, charakterystyka chorych, dawkowanie, prawdopodobieństwo przerwania leczenia, śmiertelność.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wszystkie koszty przedstawione w analizie ekonomicznej- w tym koszt lumazyranu (z RSS i bez RSS) zgodny z propozycjami z aktualnego wniosku refundacyjnego. Obecnie raportowane dane mogą odbiegać od tych w analizie ekonomicznej ze względu na inne dane kosztowe jak również charakterystykę chorych leczonych w Programie lekowym w stosunku do chorych uwzględnionych w modelu ekonomicznym opartym na badaniu klinicznym.

Uwaga 6:

W ramach źródeł informacji przedstawionej dokumentacji:

1. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 ust. 1 pkt Rozporządzenia). Poniżej wylistowano pozycje, które nie są możliwe do zidentyfikowania:

- d. Sprawozdanie NFZ – Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (AE, BIA).*
- e. Statystki JGP – Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP (AE).*
- f. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę – Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz modeli (AE).*
- g. Dane refundacyjne NFZ – NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (AE).*
- h. Obwieszczenie Prezesa GUS – Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca (AE).*
- i. Ciołkowska-Rysz 2018 – Ciołkowska-Rysz A., Kto i kiedy powinien być objęty badaniem paliatywną? 2018 (AE).*
- j. Modersitzki 2019 – Modersitzki F, Milliner DS, Enders FT, i in. Stone event proximity determines health-related quality of life (HRQoL) in primary hyperoxaluria (PH). Journal of the American Society of Nephrology. 2019; 30:833 (AE).*
- k. Sas 2021b – Sas DJ, Frishberg Y, Garrelfs SF, i in. Clinical outcomes in phase 3 studies of lumasiran in pediatric and adult patients with primary hyperoxaluria type 1. Presented at the American Society of Pediatric Nephrology (ASPN) Annual Meeting Virtual, 30 April to 4 May, 2021b (AE).*
- l. ILLUMINATE-C (Frishberg 2022) – Frishberg Y., Michael M., Groothoff J. i in., Lumasiran for Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 and Impaired Kidney Function: 12-Month Analysis of the Phase 3 ILLUMINATE-C Trial, 2022 (APD).*

Zwracam się z prośbą o udostępnienie powyższych publikacji lub wskazanie alternatywnych źródeł danych.

Odpowiedź:

Wszystkie wskazane referencje zostały zweryfikowane i zaktualizowane w opisach.

Dodatkowe publikacje dołączono w ramach przesłanej dokumentacji.

Dodatkowe prośby:

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów.

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane w zakresie: Obwieszczenia MZ, cen przyjętych w analizach komparatorów oraz wysokości progu opłacalności.