

Warszawa, dn. 7 sierpnia 2026 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 Vyjuvek® (beremagene geperpavec), zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu, PFU/ml, 1 fiolka 1 ml zawiesiny + 1 fiol 1,5 ml żelu, we wskazaniu: „Leczenie ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) z mutacją (- ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia”, w ramach uzgodnionego programu lekowego; znak pisma zlecającego, sygnatura: OTLI.4131.3.2026

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 28 lipca 2026 roku, znak OTLI.4131.3.2026 w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego;

- **Vyjuvek (beremagene geperpavec), zawiesina i podłoże żelowe do sporządzania żelu, PFU/ml, 1 fiolka 1 ml zawiesiny + 1 fiol 1,5 ml żelu, GTIN: 04150197877292**

we wskazaniu: „Leczenie ran u pacjentów z dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) z mutacją (- ami) w genie łańcucha alfa 1 kolagenu typu VII (COL7A1) od urodzenia”, w ramach uzgodnionego programu lekowego, 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 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 2023 r. poz. 2345) Krystal Biotech Netherlands B.V., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OTLI.4131.3.2026 dot. analizy HTA dla leku Vyjuvek®.

I. Uwagi do całości analiz

1. Uwaga Agencji

Do przedłożonych analiz nie dołączono dokumentu zawierającego analizę problemu decyzyjnego (APD). Proszę o przesłanie odpowiedniego dokumentu.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Do analiz dołączono dokument zawierający analizę problemu decyzyjnego (APD).

2. Uwaga Agencji

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

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 05.03.2026 r. Proszę o aktualizację przeglądu systematycznego, analiz ekonomicznych, przeglądu baz danych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Przeprowadzono aktualizację przeglądów systematycznych:

- przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej (przeglądu systematycznego oraz baz danych dotyczących bezpieczeństwa);
- innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą oraz
- badań do oceny jakości życia chorych.

Uwzględniono również nowe dowody, w tym rekomendacje refundacyjne: G-BA 2026 oraz HAS 2025.

II. Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

1. Uwaga Agencji

Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego oraz opisu technologii opcjonalnych wraz z poziomem ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 1 oraz § 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Ze względu na brak dokumentu zawierającego APD, załączona dokumentacja nie obejmuje powyższych informacji.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Do analiz dołączono dokument zawierający analizę problemu decyzyjnego (APD).

2. Uwaga Agencji

W AKL nie zestawiono wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyniki jakości życia, uzyskane na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L i Skindex-29 w głównym badaniu rejestracyjnym GEM-3 oraz wyniki TSQM-9 analizowane w badaniu OLE, przedstawiono jedynie w formie wykresów.

Zgodnie z Rozporządzeniem wszystkie wyniki pochodzące z badań włączonych do przeglądu powinny być zamieszczone w tabelach. Proszę o korektę formy zapisu powyższych wyników.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W odniesieniu do badania OLE wyniki uzyskane na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L, Skindex-29 i TSQM-9, przedstawione pierwotnie w formie wykresów, zostały zamieszczone w zaktualizowanej Analizie klinicznej w formie tabelarycznej.

W przypadku badania GEM-3 nie było możliwe wiarygodne przedstawienie w tabelach wyników dotyczących jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz Skindex-29. W dostępnych materiałach źródłowych wyniki te zaprezentowano wyłącznie graficznie, bez podania dokładnych wartości liczbowych. Odczytanie wartości bezpośrednio z wykresów miałoby charakter szacunkowy i byłoby obarczone istotnym ryzykiem błędu, co mogłoby prowadzić do przedstawienia danych niezgodnych z wynikami źródłowymi.

W związku z powyższym wyniki badania GEM-3 pozostawiono w formie zgodnej z materiałem źródłowym, bez dokonywania nieuprawnionej estymacji wartości liczbowych.

3. Uwaga Agencji

Uwagi dodatkowe: w treści dokumentu AKL na str. 111 widnieje komunikat „Błąd! Nie można znaleźć źródła odwołania”, natomiast na str. 24 zamiast numeru konkretnego załącznika widnieje cyfra „0”. Błędy te utrudniają interpretację treści oraz weryfikację danych przywoływanych w analizie. Proszę o weryfikację i korektę odwołań.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Odwołania zostały skorygowane.

III. Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

1. Uwaga Agencji

W analizie podstawowej arbitralnie przyjęto, że 80% pacjentów będzie uczestniczyć w dzieleniu fiolek. ChPL Vyjuvek wskazuje na możliwość przechowywania gotowego do podania produktu leczniczego przez 7 dni w temperaturze 2-8°C lub do 42 dni po zamrożeniu, jednak nie przedstawiono uzasadnienia ani danych potwierdzających osiągalność przyjętego poziomu optymalizacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Biorąc pod uwagę niewielką liczebność populacji docelowej, zasadność przyjęcia tak wysokiego odsetka pacjentów uczestniczących w dzieleniu fiolek budzi wątpliwości. Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla przyjętego założenia oraz przeprowadzenie dodatkowej analizy wrażliwości uwzględniającej scenariusz braku dzielenia fiolek.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Założenie co najmniej tak wysokiego ($\geq 80\%$) odsetka pacjentów, którzy będą uczestniczyć w dzieleniu fiolek wynika z kilku aspektów co do oczekiwanej organizacji udzielania świadczenia podania leku Vyjuvek®:

- Populacja docelowa równa ok. [REDACTED] nowych chorych diagnozowanych każdego roku (rozdział 2.5.1. *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)*);
- Chorzy włączani stopniowo do leczenia, [REDACTED] powinno dołączyć w ciągu pierwszych 2 lat (tj. [REDACTED]; rozdział 2.5.4.2. *BIA*)¹;
- Leczenie chorych będzie dostępne w [REDACTED] ośrodkach, rozłożonych równomiernie w Polsce, aby zapewnić chorym (mieszkającym w dowolnym miejscu w Polsce) minimalną odległość do najbliższego ośrodka;
- Każdy ośrodek będzie zatem miał pod opieką [REDACTED], którzy, zgodnie z dawkowaniem leku Vyjuvek® (rozdział 6.1.1. *Analizy ekonomicznej*), w każdym tygodniu będą przyjeżdżać do ośrodka na nałożenie leku - 1, 2, 3 lub 4 strzykawek (spośród 4 strzykawek we fiolce);
- Przygotowanie leku w ośrodku wiąże się z 6-tygodniowym (42-dniowym) terminem przydatności leku gotowego do podania (w strzykawce), o ile po przygotowaniu był on przechowywany w zamrożeniu [ChPL Vyjuvek®]. Ośrodki będą zatem zobligowane do mrożenia strzykawek z lekiem po przygotowaniu leku, a następnie rozmrażaniu

¹ W kilkudziesięcioletnim horyzoncie czasowym rozważanym w *Analizie ekonomicznej* populacja leczona lekiem Vyjuvek® będzie zmienna, natomiast przyjęcie wartości dotyczącej końca 2. roku BIA (49) dla niniejszych oszacowań jest z pewnością konserwatywne

odpowiedniej liczby strzykawek bezpośrednio przed podaniem leku, co uwzględniono w ramach wpływu na organizację świadczeń (rozdział 4. BIA).

W związku z tym strzykawki będą utylizowane jedynie w przypadku, w którym ośrodek poda lek choremu wymagającemu 1, 2 lub 3 strzykawek na pojedyncze podanie, a następnie przez najbliższe 6 tygodni do ośrodka nie zgłosi się żaden chory z potrzebą nałożenia leku na rany (lub zgłosi się 1 chory, który będzie wymagał co najwyżej 2 strzykawek, lub zgłosi się 2 chorych wymagających po 1 strzykawce, jeżeli chory „rozpoczynający zużycie fiolki” wymagał tylko 1 strzykawki).

Aby osiągnąć poziom 20% utylizacji nieużytych strzykawek ośrodek musiałby z każdej 4-strzykawkowej fiolki (otwieranej raz na 7 tygodni) używać tylko 3,20 strzykawki, a więc biorąc pod uwagę średnią liczbę [REDACTED] na ośrodek w Polsce oznaczałoby to zużycie średnio: [REDACTED] strzykawki/tydzień/chorego. Taki przypadek byłby równoważny z przypadkiem, w którym tylko [REDACTED] chorych z populacji Polski wymaga podania tylko 1 strzykawki/tydzień, a pozostałe [REDACTED] chorych ma dożywotnio zamknięte wszystkie rany i nie korzysta z terapii lekiem Vyjuvek®.

System, w którym wszystkimi polskimi chorymi opiekuje się wyłącznie [REDACTED] ośrodków, pozwala teoretycznie na całkowite zapobiegnięcie utylizacji nieużytych strzykawek tak długo jak tygodniowo wymagane jest nałożenie co najmniej tylko [REDACTED] strzykawek w całej Polsce ([REDACTED] fiolki/chorego na 13-tygodniowy cykl modelu).

Jednakże z uwagi na wysoką skuteczność leczenia lekiem Vyjuvek® należy spodziewać się, że po zamknięciu się wszystkich ran chorego, chorzy będą stawiać się w ośrodku znacznie rzadziej niż raz na tydzień, wyłącznie w przypadku otworzenia się dotychczas skutecznie zamkniętych ran. Na poniższym wykresie przedstawiono zużycie leku wynikające z modelu ekonomicznego, z którego wynika, że graniczny poziom [REDACTED] fiolki/chorego/cykl osiągnany jest średnio dopiero po ponad 40 latach leczenia.

[REDACTED]

Natomiast należy oczekiwać, że nowi chorzy będą stale rozpoczynać leczenie (ok. [REDACTED] każdego roku), w związku z czym nawet po 40 latach funkcjonowania programu lekowego należałoby uznać wariant 100% pacjentów, którzy będą uczestniczyć w dzieleniu fiolek (0% utylizacji niezutytych strzykawk) za najbardziej prawdopodobny, pod warunkiem optymalnego rozporządzania leczeniem pacjentów w ośrodkach i uznaniem słuszności oczekiwanych udziałów rynkowych leku Vyjuvek®, pomimo tak niewielkiej liczby ośrodków w Polsce [REDACTED]. Temat oczekiwanych udziałów rynkowych poruszono również w odpowiedzi na 1. uwagę do BIA (rozdział IV.).

Przyjęcie wariantu 80% pacjentów, którzy będą uczestniczyć w dzieleniu fiolek jako podstawowego jest natomiast założeniem konserwatywnym, choć spójnym z innymi analizami ekonomicznymi dla leku Vyjuvek® we wnioskowanym wskazaniu, tj. *NICE ID3959* (która *nota bene* bazuje na tym samym modelu symulacyjnym co niniejsza analiza). Z związku z powyższym w analizie wrażliwości *Analizy ekonomicznej* oraz *BIA* testowano wyłącznie scenariusze rozpatrujące mniej konserwatywne założenie odsetka pacjentów, którzy będą uczestniczyć w dzieleniu fiolek, tj. wyższy odsetek takich pacjentów.

Ponadto, powyżej przedstawione rozważania nie rozważają potencjalnej możliwości transportowania strzykawki (lub max. 4 strzykawk) z lekiem do domu chorego, co, w oparciu o zapisy *ChPL Vyjuvek®*, mogłoby być możliwe - po wymieszaniu leku możliwy jest transport strzykawk z lekiem, o ile zapewniona jest temperatura od 2 do 8°C podczas transportu. To rozwiązanie mogłoby, bez ryzyka jakiegokolwiek utylizacji niezutytych strzykawk, jeszcze bardziej zmniejszyć wymaganą liczbę ośrodków, w których przygotowywany jest lek z fiolek do strzykawk i przechowywany do 6. tygodni w zamrożeniu.

Wnioskodawca jest ponadto w posiadaniu informacji świadczących o tym, że [REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, sugerowane przez analityków AOTMiT założenie braku chorych, którzy będą uczestniczyć w dzieleniu fiolek jest skrajnie nierealistyczne, nawet jak na warunki wariantu alternatywnego analizy wrażliwości. Nie wprowadzano zatem zmian w parametrach niniejszej analizy, natomiast uszczegółowiono uzasadnienie przyjęcia 80% chorych, którzy będą uczestniczyć w dzieleniu fiolek w *Analizie ekonomicznej* (dawkowanie - rozdział 6.1.1. oraz ograniczenia – rozdział 12.).

2. Uwaga Agencji

Ponadto, w analizie przyjęto udział pacjentów z DDEB wynoszący 36,9%, podczas gdy w badaniu rejestracyjnym GEM-3 pacjenci z tym podtypem stanowili ok. 3% populacji. Z uwagi na istotną rozbieżność pomiędzy strukturą populacji przyjętą w analizie a strukturą populacji badania rejestracyjnego, proszę o przedstawienie analizy wrażliwości dla alternatywnych udziałów podtypów RDEB i DDEB, w tym zgodnych z badaniem GEM-3.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zgodnie z sugestią, w analizie kosztów-użyteczności oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia dodano alternatywny wariant analizy wrażliwości, w którym rozkład podtypów DEB, zarówno w modelu ekonomicznym jak i modelu symulacyjnym, został przyjęty na podstawie badania GEM-3 ($n/N = 1/31$, tj. podtyp DDEB stanowi 3,2% populacji docelowej; *Guide 2022*).

[REDACTED]

3. Uwaga Agencji

W opisie modelu na str. 23 wskazano, że „przejścia między dowolnymi dwoma stanami są możliwe, poza przejściem ze stanu Zgon do. innego stanu z modelu (...)”. Jednocześnie schemat modelu przedstawiony na Rysunku 1 nie odzwierciedla takiej struktury i wskazuje na możliwość przejść jedynie pomiędzy wybranymi stanami zdrowia. W dostarczonym modelu elektronicznym zidentyfikowano natomiast bezpośrednio przejścia pomiędzy stanem bardzo łagodnym a ciężkim (w obu kierunkach), które nie zostały uwzględnione na schemacie modelu przedstawionym w dokumencie AE. Proszę o wyjaśnienie i ewentualną korektę przedstawionej rozbieżności.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Schemat modelu przedstawiony na Rysunku 1. został poprawiony tak, aby uwzględniał możliwość przejść (bezpośrednich) pomiędzy stanem bardzo łagodnym a ciężkim, w obu kierunkach. Zmiana ta nie ma wpływu na wyniki analizy ekonomicznej.

IV. Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

1. Uwaga Agencji

Przyjęte w analizie podstawowej założenia dotyczące udziałów rynkowych produktu Vyjuvek mają charakter arbitralny [REDACTED]

Z uwagi na brak danych poświadczających liczebność populacji pacjentów, którzy będą włączani do programu lekowego, założenie to nie spełnia wymagań minimalnych (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Proszę o przedstawienie dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości zakładającego objęcie leczeniem wszystkich pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii (100% populacji docelowej).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

[REDACTED]

W związku z powyższym, nie testowano, sugerowanych przez analityków AOTMiT, 100% udziałów technologii wnioskowanej w populacji docelowej, natomiast zastąpiono wartość maksymalnych docelowych udziałów w scenariuszu nowym wartością [REDACTED]

[REDACTED]

V. Uwagi do źródeł informacji

1. Uwaga Agencji

[REDACTED]

Brak możliwości jednoznacznej identyfikacji źródła danych określonych jako „Dane od Wnioskodawcy”, stanowiących podstawę m.in. dla [REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące danych określonych jako „Dane od Wnioskodawcy”:

[illegible]

2. Uwaga Agencji

W analizach nie wskazano wszystkich źródeł informacji zawartych w załączonej dokumentacji oraz danych osobowych wszystkich autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej nie wskazano danych osobowych zagranicznych ekspertów zajmujących się DEB, których opinia została uwzględniona w metodyce przedłożonej dokumentacji. Ponadto, w bibliografii AKL nie wskazano źródła danych przeszukiwanego w ramach analizy bezpieczeństwa URPL.

Zwracam się z prośbą o uzupełnienie brakujących informacji i udostępnienie powyższej dokumentacji lub wskazanie alternatywnych źródeł danych.

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. Ponadto proszę o uwzględnienie wszelkich innych zmian w dokumentach regulacyjnych, wytycznych oraz obowiązujących aktach prawnych.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Źródło danych wykorzystane w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, tj. strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), zostało wskazane w strategii wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Bibliografia AKL obejmuje dokumenty wykorzystane lub zakwalifikowane do włączenia do analizy, a nie wykaz wszystkich przeszukanych źródeł danych. W wyniku przeszukania zasobów URPL nie odnaleziono żadnego dokumentu spełniającego kryteria włączenia, dlatego w bibliografii nie zamieszczono pozycji pochodzącej z tego źródła.

Zaktualizowano również wycenę leków, wyrobów medycznych oraz refundowanych świadczeń przyjętych w *Analizie ekonomicznej* oraz *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.