

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 30 listopada 2022r.

Sz. P.

dr n. med. Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy odpowiedzi na pismo znak OT.4231.53.2022.IT.2 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku: Darzalex kod GTIN: 05413868119596

Nr ref: JC/MEA/116/11/2022

Szanowny Panie Prezesie,

Odpowiadając na pismo nr OT.4231.53.2022.IT.2 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, kod GTIN: 05413868119596, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10 E85.81)” odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. W ramach wszystkich analiz:

- 1) Informacje zawarte w analizach muszą być 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 analizach nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych HAS 2022, G-BA 2022 oraz CADTH 2022, których publikacja nastąpiła przed złożeniem wniosku refundacyjnego. Zwracam się także z prośbą o uwzględnienie opublikowanych później rekomendacji SMC 2022 oraz wytycznych klinicznych ESH-ISA 2022.

Ponadto, ze względu na fakt, iż ocena HTA powinna opierać się na możliwie najbardziej aktualnych źródłach danych oraz mając na uwadze czas, jaki upłynął

od złożenia wniosku refundacyjnego, zwracam się również z uprzejmą prośbą o aktualizację wyszukiwania oraz danych kosztowych.

Odpowiedź Janssen:

Dokumentacja została zaktualizowana w zakresie wyszukiwania. Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o opis wskazanych powyżej rekomendacji refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych

Dane kosztowe zarówno w modelu, jak i analizach zostały zaktualizowane. Dokonano również aktualizacji wyszukiwania w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych oraz przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą. Ponadto w ramach oszacowania populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana zostały uwzględnione najnowsze dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, tj. dane za 2019 rok.

II. W ramach analizy klinicznej:

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Również w ramach AE i AWB nie uwzględniono wszystkich aktualnie refundowanych komparatorów, tym samym należy uznać, że nie zostały w całości spełnione wymagania § 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia.

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W analizach jako technologię alternatywną wybrano schemat CyBorD. Tymczasem zalecanymi przez polskie wytyczne PGS 2021 schematami pierwszej linii są także schematy oparte na melfalanie: MDex (melfalan/ deksametazon) oraz BMDex (bortezomib/ melfalan/ deksametazon). Zdaniem Agencji, analizy farmakoekonomiczne powinny uwzględniać porównanie ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi.

Odpowiedź Janssen:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Kluczowe w tym przypadku jest podkreślenie faktu, iż wybór tego komparatora odnosi się do populacji precyzyjnie zdefiniowanej zapisami wnioskowanego programu lekowego, a nie ogółem do populacji nowozdiagnozowanych chorych na amyloidozę AL.

Dodatkowe dane, przedstawione w wytycznych PGS 2021 oraz ESH-ISA 2022 również wskazują, że wybór optymalnej dla chorego terapii jest uzależniony od specyficznych cech klinicznych chorych.

Wytyczne PGS zostały wydane w 2021 roku i już wtedy wskazano, że dotychczas standardem terapii było leczenie oparte o schemat MDex (melfalan, deksametazon), jednak nowszą i obecnie częściej zalecaną opcją terapeutyczną są schematy z bortezomibem, przy czym nie powinno się stosować tego leku u chorych z polineuropatią. Biorąc pod uwagę fakt, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury autoHSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej, nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. W związku z tym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest schemat CyBorD umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek.

W najnowszych wytycznych opublikowanych przez ESH-ISA w 2022 roku wskazano, że CyBorD jest schematem preferowanym u większości chorych ze względu na łatwość podania w warunkach ambulatoryjnych, z zastosowaniem cyklofosfamidu p.o. lub i.v. Co więcej, może być opcją preferowaną u chorych z umiarkowaną lub poważną redukcją eGFR i/lub ciężką albuminemią oraz u tych chorych, u których potencjalnie możliwe jest ustąpienie przeciwwskazań do wykonania przeszczepienia szpiku. Schemat BMDex może stanowić opcję terapeutyczną u wybranych chorych w przypadku, kiedy nie jest prawdopodobne, że ASCT w momencie diagnozy choroby lub później, w trakcie jej przebiegu będzie mogło zostać zastosowane. Melfalan wymaga dostosowania dawki w przypadku, kiedy eGFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73m². Z kolei dawki bortezomibu i deksametazonu wymagają dostosowania do obciążenia kardiologicznego, obecności neuropatii, retencji płynów i statusu funkcjonalnego chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe, Wnioskodawca pozostaje na stanowisku, że jedynym komparatorem dla D+CyBorD w populacji chorych zdefiniowanych przez zapisy wnioskowanego programu lekowego jest schemat CyBorD.

III. W ramach analizy ekonomicznej:

3) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia 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: Uwaga dotyczy braku odniesienia się w modelu do kwestii etapu oceny progresji choroby po 3 cyklach leczenia. W analizie przechodzenie pacjenta do odpowiednich stanów w modelu uzależnione jest od odpowiedzi na leczenie, a pierwsza możliwość zmiany stanu następuje po 6 cyklach leczenia. Tymczasem według zapisów uzgodnionego programu lekowego, terapia

daratumumabem może zostać zakończona już po 3 cyklach, jeśli nastąpi progresja choroby. Proszę o odniesienie się do tej kwestii.

Ponadto, proszę o wyjaśnienie następujących rozbieżności między modelem, a wersją tekstową analizy:

- **W modelu istnieje możliwość uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem chorych, jednak w opisie założeń dotyczących jakości życia brak jest nawiązania do tego zagadnienia. Proszę o jednoznaczne wskazanie, jaka strategia w tej kwestii została zastosowana w analizie i uzasadnienie przyjęte założenia.**

Odpowiedź Janssen:

Należy zwrócić uwagę, iż zarówno w modelu ekonomicznym, jak i dokumencie zawierającym opis analizy ekonomicznej (rozdział 7.1., 7.2., 13.1.) odniesiono się do kwestii etapu oceny progresji choroby po 3 cyklach leczenia.

[Redacted content]

Należy również wziąć pod uwagę fakt, że w Polsce brakuje dostępu do refundowanych skutecznych opcji leczenia w 2 linii (dostępne leczenie nie może zostać uznane za satysfakcjonujące), [Redacted]



Przychylając się do uwagi Analityków Agencji, zastosowane podejście dotyczące uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem chorych wraz z uzasadnieniem zostało dodane do opisu analizy ekonomicznej.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet:

4) Analiza wpływu na budżet 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 wskazano, iż wartość parametrów takich jak: liczba pacjentów, prognozowane udziały w rynku wnioskowanej technologii i roczny przyrost nowych przypadków, określono na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych. Wartości średnie, minimalne i maksymalne z ankiety testowane były w ramach analizy wrażliwości. Zdaniem Agencji nie jest jasne zatem, na jakiej podstawie wybrano wartości ww. parametrów w analizie podstawowej.

Odpowiedź Janssen:

Uzasadnienie przyjętych w analizie podstawowej wartości dla liczby chorych, prognozowanych udziałów rynkowych wnioskowanej technologii oraz rocznego przyrostu nowych przypadków zostało dodane do opisu analizy wpływu na budżet.

V. Inne uwagi:

5) Analizy, o których mowa w §1, 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. pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Uwaga dotyczy nieprzedstawienia danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano do wyznaczenia części parametrów w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet. Dodatkowo, w analizach uwzględniono niepublikowane dane z badania ANDROMEDA (określane jako 'dane dostarczone przez Wnioskodawcę'). Brak dostępu do ww. danych uniemożliwia poprawną weryfikację przedłożonych analiz.

Ponadto, w związku z publikacją nowego obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację analizy ekonomicznej o nowy próg opłacalności (175 926 zł/QALY). Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Odpowiedź Janssen:

Dane osobowe ekspertów klinicznych, którzy uczestniczyli w badaniu ankietowym oraz w pracach nad Stanowiskiem Ekspertów Klinicznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Nazwiska przedstawiono w kolejności alfabetycznej, która nie odpowiada numeracji kolejnych ankiet załączonych stanowiących jeden z załączników do analiz.

Dane określane jako „dane dostarczone przez Wnioskodawcę” zostały przekazane na etapie 1.0 procesu refundacyjnego jako „Dane od Wnioskodawcy”. Wspomniane dane pod nazwą „dane dostarczone przez Wnioskodawcę” zostały przekazane ponownie jako załącznik na etapie 1.1 procesu refundacyjnego.

Model ekonomiczny oraz dokument z opisem analizy ekonomicznej zostały zaktualizowane o nową wysokość progu opłacalności.

Wyżej wymienione uwagi zostały zaimplementowane do dedykowanych analiz i modelu tak, aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawionymi w modelu farmakoekonomicznym.

Jednocześnie uprzejmie informuję, odrębnym pismem skierujemy do Państwa tzw. wersje zaczernione i zażółcone analiz.

Z poważaniem,

Kinga Suhecka

Health Economic, Market Access
and Reimbursement Manager

Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorcy w rozumieniu art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020r, poz. 1913) tj. informacje posiadające wartość gospodarczą, co do której przedsiębiorca podjął niezbędne działania w celu zachowania ich poufności, a zatem dostęp do niniejszego załącznika podlega na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176), ograniczeniu.