Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz wnioskodawcy[1]

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.53.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10 E85.81)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konfliktu Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konfliktu Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konfliktu Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT[2].

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)**[3] – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Agnieszka Krzyżanowska

……

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10 E85.81)”

[1] *zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)*

[2] *zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)*

[3] *o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)*

Czego dotyczy DKI[4]:

- ☐ ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego~~: ……
- ☑ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

  ……
- ☐ ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu ……~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu[5]:

☐ **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz.1285 z późn. zm.)*,

☑ **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz.1285 z późn. zm.)*, tj.:

- ☑ pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- ☐ pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- ☐ pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- ☐ posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- ☐ prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

[4] *zaznaczyć tylko 1 pole*
[5] *niepotrzebne skreślić*

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem pracownikiem firmy Janssen Polska sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....AGNIESZKA KRZYZANOWSKA.....

Digitally signed by AGNIESZKA KRZYZANOWSKA
DN: c=US, o=JNJ, ou=Subscribers, 0.9.2342.19200300.100.1.1=152060732, cn=AGNIESZKA KRZYZANOWSKA
Reason: I agree to specified portions of this document.
Date: 2022.12.23 22:01:49 +01'00'
Adobe Acrobat DC version: 2015.006.30527

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....AGNIESZKA KRZYZANOWSKA.....

Digitally signed by AGNIESZKA KRZYZANOWSKA
DN: c=US, o=JNJ, ou=Subscribers, 0.9.2342.19200300.100.1.1=152060732, cn=AGNIESZKA KRZYZANOWSKA
Reason: I agree to specified portions of this document.
Date: 2022.12.23 22:02:14 +01'00'
Adobe Acrobat DC version: 2015.006.30527

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
Rozdział 3.1.2.3., str. 16 oraz Rozdział 3.3, str. 19	*„Istnieje niepewność odnośnie kodu rozpoznania, jakie według klasyfikacji ICD-10 przypisywany jest pacjentom z amyloidozą AL w Polsce. Według analiz wnioskodawcy, amyloidoza łańcuchów lekkich określona jest kodem E85.81, co zostało też zawarte w tytule uzgodnionego programu lekowego. Jednak zgodnie z klasyfikacją przedstawioną na stronie WHO oraz portalu eZDROWIE.gov.pl, wśród rozpoznania E.85 amyloidoza dostępne są jedynie podkody: E85.8 Inne postacie amyloidyzy oraz E85.9 Amyloidoza, nieokreślona" oraz „Dane rozliczeniowe NFZ W związku z wątpliwościami co do właściwego kodu rozpoznania według klasyfikacji ICD-10 (patrz rozdz. 3.1.2.3. ocena analityków Agencji), w poniższej tabeli liczbę indywidualnych pacjentów z rozpoznaniem E85.8 Inne postacie amyloidyzy i E85.9 Amyloidoza, nieokreślona."* **Komentarz:** Zgodnie z klasyfikacją ICD-10-CM kod rozpoznania dla amyloidozy łańcuchów lekkich to E85.91 (https://www.icd10data.com/ICD10CM/Index/A/Amyloidosis). Wnioskowana technologia medyczna jest zarejestrowana dokładnie w tym wskazaniu, w związku z czym nie należy przyjmować kodu rozpoznania odpowiadającego zbiorowi rozpoznań dla zbioru różnych amyloidoz. Przyjęcie uogólnionego kodu rozpoznania może prowadzić do nieuzasadnionego zawyżenia liczby chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii daratumumabem. Właściwe jest odwołanie się do wielkości populacji oszacowanej w Analizie Wnioskodawcy, zwłaszcza, że w wariancie prawdopodobnym oszacowania wskazano na jego spójność z danymi wskazanymi przez eksperta ankietowanego przez Agencję.
Uwagi dotyczące wyboru komparatorów (m.in. Rozdział 6, str. 28)	*„W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o uwzględnienie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, czyli porównanie wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi, czyli m.in. schematów MDex (melfalan/ deksametazon) oraz BMDex (bortezomib/ melfalan/ deksametazon). Wnioskodawca w odpowiedzi podtrzymał swoje stanowisko, [redacted]* oraz *„(…) terapia pacjentów z amyloidozą AL jest podejściem zindywidualizowanym i uzależnionym od szeregu aspektów klinicznych. Schemat CyBorD jest ogólnie preferowany*

	przez wytyczne kliniczne oraz wskazany przez eksperta ankietowanego przez Agencję, w związku z czym wybór tego schematu jako komparatora jest uzasadniony. Mając na uwadze stanowisko wytycznych i eksperta można uznać, iż terapia MDex nie jest terapią opcjonalną do wnioskowanej. Niemniej jednak schemat BMDex jest wskazywany przez rekomendacje kliniczne jako opcja leczenia pierwszej linii chorych pośredniego ryzyka (tj. u części populacji docelowej), obok schematu CyBorDex. W związku z tym schemat ten także powinien być uwzględniony jako technologia opcjonalna." **Komentarz:** [redacted] komparatorem dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem CyBorD stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). 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. 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. Warto również podkreślić, iż w AWA przedstawiono opcje terapeutyczne wskazane przez eksperta klinicznego, wśród których znalazł się schemat CyBorD jako najczęściej stosowany i najskuteczniejszy oraz co istotne, nie wskazano schematu BMDex. 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.

Rozdział 4.1.3.2., str. 34	*„Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:* • *brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ANDROMEDA;* • *badanie, na podstawie którego wnioskodawca dowodzi skuteczności i bezpieczeństwa terapii (ANDROMEDA) nie zostało dotychczas ukończone, a w konsekwencji nie przedstawiono ostatecznych wyników; wskutek braku pełnych danych wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone;* • *część wyników badania ANDROMEDA pochodzi z danych niepublikowanych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii”* **Komentarz:** W badaniu ANDROMEDA wnioski sformułowane na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet i badaczy są spójne, dlatego wpływ braku zaślepienia na wnioski z niniejszej analizy ma ograniczony wpływ. Badanie ANDROMEDA nie jest badaniem zakończonym, jednak należy podkreślić, że wyniki zaprezentowane w ramach AKL Wnioskodawcy dotyczą już stosunkowo długiego okresu obserwacji, tj. 25,8 m-ca. Jest to okres wystarczający do sformułowania wiarygodnych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Należy zwrócić uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych stanowiących populację docelową dla wnioskowanej interwencji. W tym kontekście, uwzględniając dowody na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa daratumumabu, nie byłoby zasadne zwlekanie z objęciem refundacją wnioskowanej interwencji w oczekiwaniu na zakończenie badania ANDROMEDA. Wyniki pochodzące ze źródeł niepublikowanych stanowią uzupełnienie danych przedstawionych na podstawie publikacji pełnotekstowych i wzmacniają sformułowane w Raporcie HTA wnioskowanie.
Rozdział 5.3.2., str. 56	„[redacted] **Komentarz:** Ze względu na wyższą skuteczność schematu leczenia D+CyBorD w porównaniu ze schematem CyBorD należy oczekiwać, iż odsetek

	chorych, u których nastąpiła progresja będzie wyższy w ramieniu komparatora. [redacted]
Rozdział 6.3., tabl. 35, str. 61	*„Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?”* **Komentarz:** Na poziomie minimalnych wymagań dodatkowe uzasadnienie dotyczące 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. W związku z powyższym nie jest jasne z jakiego powodu jako wynik oceny metodyki tego parametru w ramach Tabeli 35. wskazano „?”, gdyż w ramach niniejszego wskazania zaczerpnięcie opinii ekspertów klinicznych celem określenia między innymi liczebności populacji należy uznać za najlepsze możliwe podejście. Wynika to z faktu, iż eksperci kliniczni stanowią grupę osób najlepiej znających praktykę kliniczną danej jednostki chorobowej. Tym samym uwzględnione w ramach Analiz Wnioskodawcy dane na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz ich konsensusu należy uznać za możliwie najlepsze odwzorowanie polskiej praktyki klinicznej.
Rozdział 6.3.1., str. 61-62	[redacted] **Komentarz:** Wariant prawdopodobny oszacowania populacji w Analizie Wnioskodawcy należy utożsamiać z najbardziej przybliżonym odwzorowaniem liczby chorych, która zastosuje wnioskowaną technologię w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. W ramach Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, iż oszacowanie liczby chorych na podstawie wytycznych PGS 2021 oraz opinii ankietowanego przez Agencję eksperta [redacted] Ponadto w II roku horyzontu czasowego BIA nastąpi kumulacja nowych chorych z chorymi kontynuującymi leczenie rozpoczęte w I roku horyzontu BIA. Łączna liczba chorych (kontynuujący leczenie oraz nowi) leczonych w II roku horyzontu BIA w wariancie prawdopodobnym [redacted]

	[redacted]

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy[6]

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer*	**Uwagi**

[6] analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.