

Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych
i analiz wnioskodawcy¹

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4350-27/2014
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

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

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków **Invokana** (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:--~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu:

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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.

pracownik firmy Jensen - Ciepły Pałkę - Dniestrosławcy

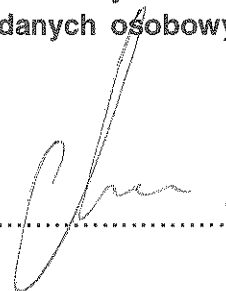
⁴ niepotrzebne skreślić

.....
.....
.....
.....

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

03.09.2016



Część B

Oświadczam, iż z uwagi, na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwagi ogólne do opinii ekspertów	<p>Przede wszystkim budzącym wątpliwość faktem jest uwzględnienie w pracach nad analizą weryfikacyjną Agencji opinii w sprawie finansowania przedmiotowego leku wyłącznie jednego eksperta klinicznego. Dotychczasowa praktyka pokazuje, iż do AWA włączane są opinie kilku ekspertów z danej dziedziny medycyny w tym konsultantów. W związku z tym uzasadnione wydaje się uwzględnienie więcej niż jednej opinii eksperta, co pozwoliłoby na obiektywne przedstawienie argumentacji w zakresie finansowania danego leczenia.</p>
Uwagi ogólne do opinii ekspertów Rozdział 11	<ul style="list-style-type: none"> • Kanagliflozyna jest terapią o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Dane, które to potwierdzają pochodzą z jednego z największych w diabetologii programów badań klinicznych z zakresu doustnych leków przeciwcukrzycowych. W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w wysokiej jakości 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, o długim okresie obserwacji pacjentów wynoszącym do 104 tygodni. W wymienionych badaniach klinicznych udowodniono, że kanagliflozyna w skojarzeniu z terapiami, które są przedmiotem wnioskowanego wskazania (skojarzenie w terapii podwójnej z MET lub potrójnej z MET+SU) wpływa na lepszą kontrolę glikemii mierzoną wartością HbA1c w porównaniu z aktywnymi komparatorami (SU, DPP-4). Wpływ kanagliflozyny na redukcję parametru HbA1c jest wyraźny i trwały (obserwacja do 104 tygodni) i w zależności od stosowanego schematu leczenia sięga 1,16 punktu procentowego. • Celem nowoczesnej terapii przeciwcukrzycowej jest kontrola glikemii w połączeniu z kontrolą innych kluczowych czynników ryzyka cukrzycy, takich jak masa ciała i ciśnienie tętnicze, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka hipoglikemii. Obecnie stosowane technologie na wnioskowanych etapach leczenia cukrzycy –SU w terapii dwulekowej i insulina w terapii trójlekowej - niosą ze sobą poważne zagrożenia, takie jak ryzyko hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała, co oznacza, że nie mogą stanowić optymalnej terapii w tej grupie pacjentów. Badania kliniczne udowodniły, że terapia kanagliflozyną pozwala natomiast na osiągnięcie zdefiniowanych celów terapii. Korzystny wpływ na masę ciała ma szczególne znaczenie w grupie pacjentów otyłych (BMI ≥ 35 kg/m²), którzy zostali uwzględnieni we wniosku refundacyjnym. Badania kliniczne wykazały trwałość efektu obniżenia masy ciała w porównaniu do wszystkich komparatorów. Dodatkowo terapia kanagliflozyną wiąże się z umiarkowanym obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. • Terapia kanagliflozyną jest ogólnie dobrze tolerowana. Kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa, co placebo. Nie stwierdzono różnic w zdarzeniach niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Zdarzenia niepożądane są związane z mechanizmem działania leku, czyli glikozurią. Najczęściej występują łagodne i łatwo poddające się standardowej terapii zakażenia grzybicze układu moczowo-płciowego, bez tendencji do nawrotów. Dane na temat bezpieczeństwa przewlekłej glikozurii pochodzą z obserwacji osób z rodzinnym cukromoczem nerkowym (familial renal glucosuria, FRG). Rodzinny cukromocz nerkowy charakteryzuje się występowaniem przewlekłego cukromoczu bez obecności dysfunkcji kanalików nerkowych i bez towarzyszącej hiperglikemii. Ponieważ stan ten jest całkowicie pozbawiony objawów klinicznych, prawie wszyscy chorzy są bezobjawowi i do rozpoznania choroby dochodzi zwykle podczas rutynowych badań przesiewowych moczu. • Zgodnie z ChPL Invokana nie ma dowodów na zwiększone ryzyko sercowo-

	<p>naczyniowe kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami. Współczynniki ryzyka dla dawek 100 mg i 300 mg były podobne. Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego będą dostępne po zakończeniu kolejnych badań: CANVAS (N=4335) i CANVAS-R (N=5700), które będą trwały do 2017 r. Najwięcej danych z praktyki klinicznej pochodzi ze Stanów Zjednoczonych, gdzie kanagliflozyna była pierwszym zarejestrowanym inhibitorem SGLT-2 (marzec 2013 r.) i jest obecnie powszechnie stosowana (ponad 200 tys. pacjentów wg danych IMS).</p> <p>Ze względu na powyższe argumenty tj. skuteczna kontrola glikemii i korzystny wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (redukcja masy ciała i ciśnienia tętniczego) przy niskim ryzyku hipoglikemii oraz poza insulinowy mechanizm działania kanagliflozyna stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla osób z cukrzycą typu 2, u których obecna terapia nie pozwala na osiągnięcie celów leczenia.</p>
<p>Strona 87. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa CANA vs SU (+MET)</p>	<p>Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa CANA vs SU w skojarzeniu z MET zawiera nieprawdziwe informacje na niekorzyść CANA:</p> <p>„Profil bezpieczeństwa CANA względem SU, stosowanych w terapii skojarzonej z MET wykazał niższość CANA w zakresie ryzyka występowania zdarzeń hipoglikemicznych, w tym również epizodów ciężkiej hipoglikemii, grzybicy...”</p> <p>W rzeczywistości w CANA w porównaniu z SU w schemacie z MET charakteryzuje się niższym ryzykiem zarówno hipoglikemii ogółem (RR=0,16 [0,11; 0,24] dla CANA 100 vs SU oraz RR=0,14 [0,10; 0,22] dla CANA 300 vs SU), jak i hipoglikemii ciężkich (RR=0,13 [0,03; 0,58] dla CANA 100 vs SU oraz RR=0,20 [0,06; 0,68] dla CANA 300 vs SU). CANA faktycznie zwiększa ryzyko wystąpienia grzybicy w porównaniu z placebo czy innymi lekami p/cukrzycowymi, jednakże wobec korzystnego wpływu na redukcję ryzyka hipoglikemii, absolutnie nieuprawniony jest wniosek jakoby wykazano niższość CANA nad SU w zakresie profilu bezpieczeństwa. Obie terapie różnią się, bowiem charakterem działań niepożądanych bezpośrednio związanych z ich mechanizmem działania.</p>
<p>Rozdz 3.3.2. Tabela 18 i opis wyników</p> <p>Rozdz 12. Str. 130</p>	<p>„wyniki wskazują natomiast na fakt słabszej reakcji pacjentów z przedmiotowej grupy (BMI>30 kg/m2 oraz HbA1c > 8%) w zakresie utraty masy ciała. Wyniki dla populacji ogólnej badania świadczą o nieco większej utracie wagi niż w wydzielonej populacji”</p> <p>Nie jest możliwe wnioskowanie, iż CANA w populacji zbliżonej do docelowej posiada niższą skuteczność w odniesieniu do redukcji masy ciała niż w populacji ogólnej w oparciu o przedstawione dane. W populacji zbliżonej do docelowej redukcja wynosiła -2,35 kg [-3,40; -1,30] natomiast w populacji ogólnej -2,4; p<0,001. Z uwagi na niższą precyzję raportowania wyniku dla populacji ogólnej, stwierdzenie, która z przedstawionych wartości prezentuje większą redukcję masy ciała jest niemożliwe. Jednocześnie należy zaznaczyć, że różnica wynosi 50 gram, co z pewnością mieści się w granicach błędu statystycznego i nie ma znaczenia klinicznego.</p>
<p>Rozdz. 4.3, str. 95, tabela 52</p>	<p>W ramach oceny metodyki analizy ekonomicznej w zakresie punktu „Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem” stwierdzono, że analiza została przeprowadzona dla populacji szerszej niż wnioskowana oraz, że wartości wejściowe dla BMI i HbA1c są niższe niż te określone w definicji populacji docelowej (wniosek refundacyjny uwzględnia pacjentów z BMI ≥ 35 i HbA1c ≥ 8%).</p> <p>Analiza została faktycznie przeprowadzona dla populacji szerszej, co wynika z braku danych umożliwiających obliczenia w zawężonej populacji.</p> <p>Niemniej jednak przytoczone wartości parametrów HbA1c i BMI (odpowiednio 6,9-7,3% i 29,9-32,6) nie są wartościami początkowymi, ale średnimi końcowymi poziomami HbA1c i BMI z badań RCT. Wyjaśnienie przyjętej metodyki obliczeń w zakresie efektywności dla HbA1c i BMI przedstawiono w rozdziale 3.2 analizy ekonomicznej. Wartości początkowe przyjęte w analizie wynoszą 7,8-8,1% dla HbA1c i</p>

	31,3-33,3 kg/m ² dla BMI.
Rozdz 3.2., strona 32	<p>AOTM wskazuje na 3 dodatkowe przeglądy systematyczne, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy (Bhatia 2014, Plosker 2014, Yang 2014).</p> <p>W analizie klinicznej odnaleziono i przedstawiono wszystkie przeglądy systematyczne, które ukazały się do dnia złożenia wniosku refundacyjnego, tj. 5 czerwca 2014 roku. Dwa spośród wskazanych w AWA opracowań (Bhatia 2014 oraz Yang 2014) zostały upublicznione w bazach informacji już po dacie złożenia wniosku. Praca Bhatia 2014 pojawiła się w bazie PubMed 15.06.2014, natomiast praca Yang 2014 - 16.08.2014, w związku, z czym ich odnalezienie w ramach przeglądu systematycznego było niemożliwe, a jednocześnie brak tych publikacji nie wpływa na wiarygodność i aktualność opracowania.</p> <p>Z kolei praca Plosker 2014 upubliczniona w maju 2014 roku nie kwalifikuje się do włączenia do analizy klinicznej z powodu niespełnienia podstawowych kryteriów systematyczności, w tym w szczególności: brak sprecyzowanego pytania klinicznego, brak przeszukania bazy Cochrane CENTRAL, brak wystarczająco czulej strategii wyszukania, brak informacji odnośnie liczby odnalezionych opracowań, metody ich selekcji oraz liczby publikacji odrzuconych wraz z podaniem przyczyn wykluczenia.</p>
Rozdz. 3.3.1.1 Strony 36-37	<p><i>„...użyto nieprawidłowej konstrukcji strategii, w której kwerendy dotyczące analizowanej interwencji zostały połączone operatorami OR z hasłami związanymi z komparatorami... W podstawowej strategii wyszukiwania należy połączyć te słowa za pomocą operatora AND...”</i></p> <p>Konstrukcja strategii łącząca hasła odnoszące się do interwencji i komparatorów za pomocą operatora OR była celowa i związana jest z planowanym w ramach AK porównaniem pośrednim za pomocą metaanalizy sieciowej, do której włączano nie tylko badania H2H porównujące CANA z komparatorami, lecz również badania porównujące poszczególne komparatory między sobą. Zastosowanie operatora AND łączącego CANA z komparatorami, mogłoby prowadzić do wykluczenia wszystkich badań oceniających interwencje inne niż CANA, co uniemożliwiłoby stworzenie sieci porównań na potrzeby metaanalizy sieciowej metodą MTC.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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

⁵ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

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

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

