

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer :	OT.4330.9.2020
Tytuł:	<p>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:</p> <p><i>„Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako:</i></p> <p><i>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</i></p> <p><i>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</i></p> <p><i>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,</i>• <i>dyslipidemia,</i>• <i>nadciśnienie tętnicze,</i>• <i>palenie tytoniu,</i>• <i>otyłość.”</i>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty 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 Konflikty 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 związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty 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.

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

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: Jarosław Kaźmierczak

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

Produktów leczniczych Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:

„Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.”

Czego dotyczy DKI⁴:

- 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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

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 2017, poz. 1938 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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.

Komitety doradcze i honoraria wykładowe - Novartis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

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

Zaprezentowany ekstrakt zaleceń dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. Nie uwzględnia algorytmu leczenia, który został zaktualizowany w 2019 roku na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych. Wskazuje on na istotne znaczenie zastosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu już od najwcześniejszych jej etapów. Różnica w porównaniu do pozostałych zaleceń polega na rekomendacji zastosowania inhibitorów SGLT-2 jeszcze przed metforminą u pacjentów z ASCVD (miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową) lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (definiowanym jako uszkodzenia narządowe lub liczne czynniki ryzyka). Wynika to ze zmiany paradygmatu leczenia cukrzycy typu 2. z podejścia glukocentrycznego na protekcyjne – w pierwszej kolejności stosujemy leki o udowodnionych działaniach redukujących ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od ich siły działania obniżającego poziom glukozy.

Rozdz.3.4.
Tabela 7. str.
19-20

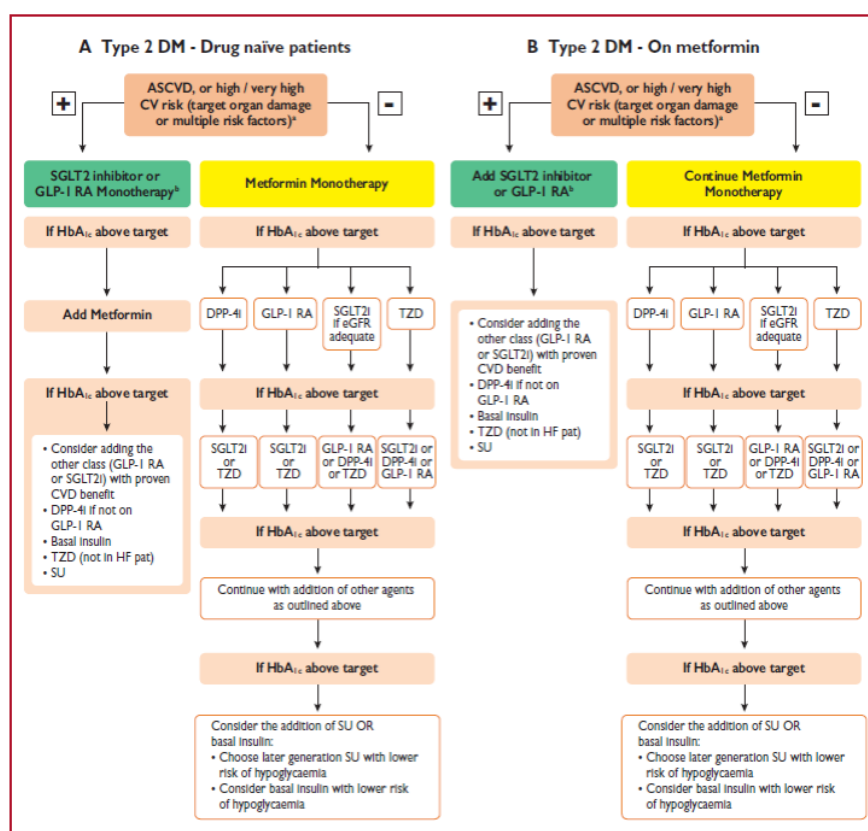


Figure 3 Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk Treatment algorithms for (A) drug-naïve and (B) metformin-treated patients with diabetes mellitus. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DPP4i = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c} = haemoglobin A_{1c}; HF = heart failure; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulphonylureas; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZD = thiazolidinedione. ^aSee Table 7. ^bUse drugs with proven CVD benefit.

Podobnie u pacjentów już stosujących metforminę w przypadku podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego (wg kryteriów opisanych powyżej) należy dodać inhibitor SGLT-2 niezależnie od poziomu HbA_{1c}, a dopiero później, gdy glikemia jest niewłaściwie kontrolowana, rozważyć dodanie leków z innych grup, których działanie jest nakierowane na obniżenie glikemii.

Taka konstrukcja wytycznych wskazuje na wyjątkową rolę inhibitorów SGLT-2 wykraczającą poza rolę leków kontrolujących glikemię. Należy ponadto zwrócić uwagę, że wytyczne uwzględniają włączenie inhibitorów SGLT-2 na każdym etapie leczenia cukrzycy, co pozwala zapewnić pacjentom wysokiego ryzyka

możliwie optymalne leczenie pod kątem redukcji ryzyka powikłań sercowo naczyniowych.

Referencja: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal (2020) 41, 255-323

<p>Rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę; komentarz pod Tabelą 9</p>	<p>W komentarzu odniesiono się jedynie do Zaleceń PTD nie uwzględniając istotniejszego aspektu prewencji sercowo-naczyniowej, opisanej przeze mnie powyżej na przykładzie Zaleceń ESC/EASD. Podejście glukocentryczne wymusza wybór jako komparatora innego leku z grupy leków przeciwcukrzycowych. Jednak, jak przedstawiłem powyżej obecne podejście do leczenia cukrzycy typu 2. opiera się na terapii wieloczynnikowej zmierzającej do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego w przypadku inhibitorów SGLT-2 powinniśmy uwzględnić bilans korzyści netto wykraczający poza działanie hipoglikemizujące. Nie są mi znane badania dokumentujące korzystne działania pochodnych sulfonylomocznika na zdarzenia sercowo-naczyniowe, a wręcz przeciwnie hipoglikemie związane z działaniem tych leków podwyższają ryzyko niekorzystnych działań sercowo-naczyniowych jak np. groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu.</p> <p>Argument dotyczący stosowania w praktyce lekarskiej terapii uwzględniających pochodne sulfonylomocznika, czy leków z innych grup, dla których nie określono profilu bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego nie powinien być podnoszony w sytuacji dostępności terapii oferujących lepszy profil. Jest to sytuacja wynikająca z lat praktyki a nie poparta dowodami naukowymi.</p> <p>Dlatego uważam, że pochodne sulfonylomocznika, insuliny czy inne starsze leki przeciwcukrzycowe nie powinny stanowić komparatora dla oceny wartości inhibitorów SGLT-2 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. i wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p>
--	---

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

0.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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
Wniosek dotyczy całości analizy klinicznej	W analizie klinicznej uwzględniono jedynie jedno badanie, które nie wyczerpuje danych klinicznych opisujących korzyści z zastosowania dapagliflozyny w różnych populacjach. Populację pacjentów z cukrzycą typu 2. Analizowano również w badaniu DAPA-HF (McMurray J.J.V. i wsp. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008), oraz ostatnio opublikowanym na Kongresie ESC 2020 badaniu DAPA-CKD (Heerspink HJL. Prezentacja podczas ESC Congress – The Digital Experience; 29.08-01.09.2020. www.escardio.org). Były to subpopulacje całości badań. Wykazano w nich redukcję złożonego punktu końcowego zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 26% (DAPA-HF) oraz o 29% (DAPA-CKD). Ponadto udowodniono redukcję zgonów z dowolnej przyczyny o 17% (DAPA-HF) i 21% (DAPA-CKD). Co prawda populacja włączona do tych badań nie jest tożsama z populacją wnioskowaną lecz należy podkreślić, że charakterystyka pacjentów objętych tymi badaniami zawierała tych, objętych wnioskiem refundacyjnym. Badania te dokumentują dodatkowe korzyści płynące z zastosowania dapagliflozyny wykraczające poza mechanizm obniżający stężenie glukozy, a które z punktu widzenia populacyjnego mają olbrzymie znaczenie pozwalając ograniczyć obciążenia systemu opieki zdrowotnej. Dlatego też z klinicznego punktu widzenia udostępnienie ekonomiczne tego leczenia we wnioskowanej populacji jest zasadne.

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 2016r., poz. 1536 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.

-

