

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.21.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

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.

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

2.

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

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

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 2021 poz. 523 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 r., 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 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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.

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.

Prokurent Boehringer Ingelheim Sp. Z o.o.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

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

.....

3. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Str. 13, rozd. 3.1.2.3</p> <p>Str. 27, tabela 14</p>	<p>Uwaga w AWA:</p> <p><i>„Wnioskowane wskazanie (przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA) jest wskazaniem zawężonym względem zarejestrowanego. Zgodnie z ChPL Jardiance produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową.”</i></p> <p><i>„Wnioskowana populacji jest zawężona względem wskazania zarejestrowanego. Zgodnie z ChPL Jardiance wskazaniem z zakresu niewydolności serca jest: leczenie objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową u dorosłych.”</i></p> <p><i>„Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana. Wniosek refundacyjny obejmują populację dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy:</p> <p>Uwaga Analityków Agencji sugeruje, iż precyzyjne określenie obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca na poziomie LVEF ≤ 40% oznacza zawężenie populacji chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca względem wskazania rejestracyjnego (HFrEF). Należy jednak zaznaczyć, że dostępne wytyczne kliniczne jasno definiują ten stan pacjentów – obniżona frakcja wyrzutowa interpretowana jest jako wartość ≤ 40% wartości należnej (CCS-CHFS 2021, ESC-HFA 2021, ACC 2021, NICE 2021, CCS-CHFS 2021). Podobnie, w przypadku kryterium określającego „objawową” przewlekłą niewydolność serca – we wskazaniu rejestracyjnym nie zawarto dokładnej definicji, jednakże zgodnie z wszystkimi rozważanymi wytycznymi klinicznymi, „objawowość” rozumiana jest jako stan pacjentów określony klasą NYHA II-IV, a klasa NYHA I oznacza niewydolność serca przebiegającą bezobjawowo. Z całą pewnością w polskiej praktyce klinicznej (PTK 2021) funkcjonuje taka sama interpretacja obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz choroby objawowej, jak w rozumieniu wymienionych wyżej wytycznych zagranicznych. Zatem wnioskowanie, iż doprecyzowane zapisy wskazania refundacyjnego nie są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym stanowi nadinterpretację.</p>
<p>Str. 13, rozd. 3.1.2.3</p> <p>Str. 60, tabela 40</p> <p>Str. 62, rozd. 5.3.1</p>	<p>Uwaga w AWA:</p> <p><i>„Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, dając możliwość jej zastosowania nawet jako I linię leczenia. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii.”</i></p> <p><i>„Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy może być różna od populacji wnioskowanej. Analizy Wnioskodawcy zostały przeprowadzone na populacji pacjentów, którzy terapię empagliflozyną mieli dodaną do optymalnego leczenia standardowego. Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii.”</i></p>

„(...) analizy Wnioskodawcy oparte są na założeniu stosowania wnioskowanego preparatu jako terapia add-on do standardowej terapii niewydolności serca, a nie jak wyniki z wniosku – niezależnie od leczenia lub jego braku. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (rozdz. 3.4.1. AWA) standardowa terapia niewydolności serca opiera się na zastosowaniu leków z grupy ACE-I/ARNI, beta-blokerów i MRA. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii.”

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Wyrażona w powyższych uwagach obawa Analityków Agencji, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne (nie zawierające zapisu wprost mówiącego o konieczności stosowania empagliflozyny jako terapii dodanej) może poszerzać populację docelową jest jednak nieuzasadniona. Należy podkreślić, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC i HFA praktyki klinicznej standardem postępowania u chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (II-IV wg NYHA, LVEF \leq 40%), jest stosowanie ACEI/ARNI, β -blokerów i MRA. Ponadto, po ocenie dodatkowych czynników klinicznych do schematu leczenia można włączyć kolejne leki: diuretyki, ARB, iwabradynę, werycyguat, skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu (ESC-HFA 2021). Obecnie, po opublikowaniu wyników próby *EMPEROR-Reduced*, stosowanie **inhibitorów SGLT2 - empagliflozyny lub dapagliflozyny u chorych na HF rEF zalecane jest niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2 (PTK 2021, ESC-HFA 2021, ACC 2021, CCS-CHFS 2021, CaReMeUK 2021 [dot. dapagliflozyny]), u wszystkich chorych leczonych ACEI lub ARNI, β -blokerami i MRA, jako iż ich zastosowanie zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF (ESC-HFA 2021)**. Rzeczywiście, sposób sformułowania wskazania refundacyjnego może teoretycznie sugerować możliwość zastosowania empagliflozyny u chorego z objawową HF rEF na dowolnym etapie leczenia (raczej trudno mówić w tym kontekście o liniach leczenia), jednak biorąc pod uwagę rzeczywistą praktykę kliniczną w polskich warunkach oraz jednoznaczne wytyczne postępowania terapeutycznego jest to założenie nierealistyczne, byłaby to sytuacja zupełnie wyjątkowa i niezgodna z obowiązującą sztuką lekarską.

ESC-HFA 2021	McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Epub ahead of print.
PTK 2021	Nessler J, Siniarski A, Leszek P, Gumprecht J, Drożdż J, Kaźmierczak J, Witkowski A, Jackowski A, Jankowska EA, Kukulski T, Lelonek M, Rozentryt P, Rubiś P, Ponikowski P. Expert opinion of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society on the use of dapagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Kardiologia Polska 2021; 79 (3): 363-370.
ACC 2021	Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 16;77(6):772-810.
CCS-CHFS 2021	McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth

	<p>S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Can J Cardiol. 2021;37(4):531-546.</p> <p><i>CaReMeUK 2021</i> Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership Algorithm Dostępne online pod adresem: https://www.britishcardiosvascularsociety.org/resources/bcs-videos-and-webcasts/careme Data ostatniego dostępu: 14.09.2021</p>

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

4. 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

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

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. 2021 poz. 523 z późn. zm.)

d. 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.

e. 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.