

**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 Konflikту 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 Konflikту 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 Konflikту 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 konflikту 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:** Krzysztof Kornas

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 upublicznonym 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 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 związany.~~

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

05 01 2022 r.

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

05 01 2022 r.

3. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.1.3.</p> <p>Rozdział 3.1.2.3.</p> <p>Rozdział 3.4.1</p> <p>Rozdział 3.6 Tabela 13</p> <p>Rozdział 5.2.1</p> <p>Rozdział 5.3</p> <p>Rozdział 5.4</p> <p>Rozdział 6.1.2</p>	<p>Poniższe cytaty wskazują na zidentyfikowanie przez Agencję, iż oceniane wskazanie wnioskowane do refundacji dla leku Jardiance (empagliflozyna)</p> <p><i>tj. 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,</i></p> <p>jest istotnie szersze od wskazania dla leku Forxiga (dapagliflozyna), dla którego dnia 17 lutego 2021 roku została wydana Rekomendacja Prezesa nr 19/2021, gdzie w treści wskazania dodatkowo jest dookreślone włączenie terapii po wykorzystaniu wcześniejszych opcji terapeutycznych</p> <p><i>tj. (...) pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów</i></p> <p><i>W rozdziale 3.1.1.3 analitycy Agencji wskazują (...)Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga było węższe od wnioskowanego wskazania dla leku Jardiance, ze względu na ograniczenie dot. niepowodzenia terapii opartej na ACE-I/ARB (inhibitory konwertazy angiotensyny/ antagonisty receptora angiotensyny) i lekami z grupy beta adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistami receptora mineralokortykoidów. Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.(...)</i></p> <p><i>W rozdziale 3.1.2.3 analitycy Agencji wskazują (...) 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>Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wyjaśnił, że w analizach przyjęto populację, która rzeczywiście będzie stosować empagliflozynę. Zaznaczono, że wskazania rejestracyjne i proponowane refundacyjne nie wykluczają możliwości zastosowania empagliflozyny jako monoterapii u chorego z objawową HFrEF, 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.</i></p> <p><i>Analitycy Agencji przychylają się do komentarza Wnioskodawcy wskazującego, że lek najprawdopodobniej będzie stosowany zgodnie z wytycznymi klinicznymi, jako dodatek do optymalnej terapii. Należy jednak zauważyć, że w przypadku oceny wniosku refundacyjnego leku Forxiga (dapagliflozyna) [AWA OT.4330.21.2020], innego leku należącego do grupy leków – flozyny (inhibitory SGLT2), wnioskowane wskazanie zostało doprecyzowane do leczenia: pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.</i></p> <p>W ocenie firmy Astrazeneca AB, Wnioskodawcy dla leku Forxiga (dapagliflozyna) zasadne byłoby rekomendowanie ujednoczenie treści wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla leku Jardiance (empagliflozyna) ze wskazaniem wnioskowanym dla Forxiga (dapagliflozyna) ze względu na:</p>

- tożsamą pozycję obu leków w wytycznych ESC-HFA 2021

W rozdziale 3.4.1 Tabela 9 Wytyczne ESC -HFA 2021 (Europa)

Zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny u wszystkich pacjentów (o ile nie ma przeciwwskazań lub występuje nietolerancja) jako dodatek do optymalnej terapii (ang. Optimal medical therapy, OMT) złożonej z ACE-I/ARNI, beta-blokera i MRA u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania lub nie cukrzycy.

- uznanie przez Agencję tożsamego komparatora tj. SoC+Placebo dla terapii Jardiance (ampagliflozyna) jak dla Forxiga (dapagiflozyna), mimo zidentyfikowania, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne dla empagliflozyny jest istotnie szersze niż dla dapagliflozyny, gdyż pozwala na zastosowanie terapii nawet w I linii leczenia, które wymagałoby uznania innego komparatora.

Rozdział 3.6 Tabela 13 zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru. Komparator: Optymalne leczenie standardowe (ang. Standard of Care, SoC) ± placebo. Ocena wyboru wg analityków Agencji: Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania EMPA+SoC vs PLC+SoC. W analizie ekonomicznej porównano EMPA+SoC vs SoC.

- Opinie ekspertów klinicznych wskazujących na dapagliflozynę jako terapię równoważną i alternatywną do empagliflozyny

Rozdział 3.6. (...) technologią opcjonalną względem empagliflozyny jest: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, Przewodniczącej Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”; dapagliflozyna.

- Rozdział 5.3; Dla empagliflozyny (Jardiance) w badaniu EMPEROR-REDUCED nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu zarówno z przyczyn ogólnych (HR = 0,94, 95% CI: 0,79-1,06) jak i z przyczyny sercowo-naczyniowej – HR=0,92 (95%CI: 0,75; 1,12) natomiast dla dapagliflozyny (Forxiga) w badaniu DAPA-HF (Rekomendacja Prezesa nr 19/2021) wykazano istotnie statystycznie niższe o 17% ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – HR=0,83 (95% CI: 0,71; 0,97) jak i niższe o 18% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – HR=0,82 (95% CI: 0,69; 0,98). Z uwagi na powyższe niezasadne wydaje się szersze wskazanie refundacyjne dla ampagliflozyny niż dla dapagliflozyny.

„(...)W modelu ekonomicznym uwzględniono różnice w śmiertelności pomimo braku istotności statystycznej, co należy uznać za jedno z ograniczeń analizy. Jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości, w wariancie, w którym nie uwzględniono efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV wartość wskaźnika ICUR wzrosła do , natomiast w wariancie, w którym pominięto wpływ empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn ogólnych wzrosła ona do .”

Rozdział 5.4. Jednakże należy mieć na uwadze, że w badaniu nie zaobserwowano różnic dla punktu końcowego zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgon bez względu na przyczynę.

- Dla empagliflozyny (Jardiance) w Rozdziale 5.2.1 Tabela 35 efekt inkrementalny QALY wyniósł 0,19 a efekt inkrementalny LY wyniósł 0,18 podczas, gdy dla dapagliflozyny (Forxiga; Rekomendacja Prezesa nr 19/2021) efekt inkrementalny QALY wyniósł 0,45 a efekt inkrementalny LY wyniósł 0,55.
- Rozdział 6.1.2 Populacja a szczególnie poniższy fragment wskazuje, iż Wnioskodawca dla leku Jardiance (empagliflozyna) dla oszacowania populacji docelowej przyjął zawężenie „**pacjenci dotychczas leczeni ACEI/ARB oraz beta-blokerami i MRA**”, które wskazuje, iż **pomimo szerszego brzmienia wskazania wnioskowanego dla Jardiance Wnioskodawca przyjął**

	<p><u>ograniczenie z węższego wskazania wnioskowanego dla Forxiga (dapagliflozyna).</u></p> <p>„(...)Wnioskodawca, oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadził w dwóch etapach. W pierwszej kolejności przeprowadzono oszacowanie na 2018 rok, wychodząc od raportowanej przez Ministerstwo Zdrowia liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce, <u>uwzględniając kolejne kryteria zawężające populację w ramach wnioskowanego wskazania. Poszczególne kryteria zawężające to: obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF ≤ 40%), eGFR ≥ 20ml/min/1,73 m², pacjenci dotychczas leczenia ACEI/ARB oraz beta-blokerami i MRA, klasa NYHA II-IV pomimo leczenia oraz leczenie empagliflozyną z powodu T2DM. Następnie, korzystając z danych historycznych za lata 2013-2018, Wnioskodawca przygotował prognozę chorobowości na HF w Polsce w latach horyzontu czasowego analizy. Korzystając z powyższych oszacowań, wyznaczono liczebność populacji docelowej w kolejnych latach refundacji leku Jardiance.</u></p> <p><u>Wszystkie powyższe argumenty jednoznacznie wskazują na konieczność zrównania zapisów wskazania wnioskowanego dla Jardiance (empagliflozyna) z zapisami dla Forxiga (dapagliflozyna) z Rekomendacji Prezesa nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 roku w brzmieniu:</u></p> <p><u>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 pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.</u></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

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.)

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

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.