

załącznik nr 1 do Zarządzenia
Prezesa AOTM nr 18/2012

6010

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	BIP – 205, analiza AOTM-OT-4350-34/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141 we wskazaniu: linagliptyna w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii

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:

..... WOJCIECH GRUTA

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

..... 17.11.2014

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,~~

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.)

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinię w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- ~~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.

.....

.....

.....

.....

.....

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 DK1

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 DK1 14.11.2014 

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 24 i 52, odnośnie do uwag nt. insuliny	<p>Insulina bazalna może być uznana za komparator dla linagliptyny w rozpatrywanych schematach terapeutycznych. Z wytycznych klinicznych wynika, że w cukrzycy typu 2 może być stosowana insulina bazalna (izofanowa – NPH, lub długodziałające analogi – LAA) w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W ramach przeglądu skuteczności klinicznej odnaleziono trzy badania, w których porównywano skuteczność wyłącznie insuliny LAA. Nie odnaleziono badań dla NPH. Z klinicznego punktu widzenia należało zatem włączyć badania dla insuliny LAA do przeglądu.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono także porównanie linagliptyny z insuliną w ramach terapii dwu- i trzylekowej. W analizie wspomniano, że kwestią budzącą wątpliwości jest „traktowanie insuliny jako komparatora doustnych leków przeciwcukrzycowych, co w praktyce medycznej nie jest do końca uzasadnione. Porównanie z insuliną przeprowadzono wyłącznie z powodu formalnego obowiązku porównania przedmiotowego leku z terapią refundowaną (w terapii trójlekowej możliwe więc było wyłącznie porównanie z insuliną)”. Wskazanie refundacyjne dla insuliny LAA jest w tym momencie ograniczone, co nie oznacza, że sytuacja się nie zmieni. W analizie ekonomicznej skuteczność insuliny bazalnej jest więc tożsama ze skutecznością insuliny LAA (a zatem – jak się wydaje – bardziej skutecznych w redukcji epizodów hipoglikemii; jest to więc podejście konserwatywne).</p> <p>Należy także dodać, że z analizy weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-21/2013 dla leku Eucreas, który został uznany za technologię alternatywną (AWA nr AOTM-OT-4350-34/2014, rozdział 2.3, str. 11), wynika, że wnioskodawca porównał wildagliptynę (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną glarginę (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika), pomimo że w czasie wykonywania analizy insulina glarginę refundowana była wyłącznie we wskazaniu: cukrzyca typu I, i wówczas wybór komparatora nie został poddany krytyce, a wyniki porównania przedstawiono w AWA. Analogicznie w przypadku analizy weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-21/2014 dla produktu leczniczego Janumet przedstawiono wyniki porównania z insuliną glarginę w ramach terapii trójlekowej, przy czym napisano: „(...) nieuzasadniom [sic!] wydaje się przyjęcie tylko insuliny glarginę jako komparatora. Zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi w przypadku insulinoterapii w pierwszym rzucie stosuje się insulinę NPH, następnie po niepowodzeniu leczenia można przejść na analogi insuliny. Jednocześnie należy podkreślić, że większość wytycznych klinicznych zaleca stosowanie analogów insuliny na równi z insulinami NPH”. I dalej „ewentualnie można rozważyć przyjęcie uśrednionej ceny dla wszystkich insuliny bazalnych jak w analizie kosztów użyteczności albo przeprowadzenie dodatkowego porównania z insulinami NPH”. Do analizy weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-16/2014 dotyczącej leku Onglyza nie odniesiono się, ponieważ dokument jest zaczerpnięty w stopniu uniemożliwiającym zapoznanie się z wyborem komparatorów.</p>
Str. 41, odnośnie do uwag nt. pacjentów po niepowodzeniu terapii	<p>Wydaje się, że brak wykluczenia pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, nie ma wpływu na względną skuteczność analizowanych leków, ponieważ charakterystyka pacjentów w obu ramionach była taka sama. Gdyby jednak analizować bezwzględną skuteczność w tych badaniach, to ponieważ wyjściowa charakterystyka pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą jest korzystniejsza z klinicznego punktu widzenia (niż pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi), należy oczekiwać, że bezwzględny poziom skuteczności jest przeszacowywany, a skoro takie badania dotyczyły jedynie komparatorów, należy uznać to podejście za konserwatywne. Dodatkowo, w jednym przypadku pominięcie badania wspomnianego typu uniemożliwiłoby w ogóle wykonanie porównania (gliklazydu w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą).</p>
Str. 68, odnośnie do art. 13.3	<p>Zgodnie z brzmieniem art. 13.3 ustawy refundacyjnej („Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”) wystarczy wykazanie przewagi nad refundowanym komparatorem w zakresie dowolnego parametru. Jak opisano w analizie ekonomicznej w rozdziale 2.4 w ramach analizy skuteczności klinicznej dla</p>

	<p>terapii dwulekowej (na podstawie RCT Gallwitz 2012) dla bezpośredniego porównania linagliptyny + metformina vs glibepiryd + metformina wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotną statystycznie różnicę w redukcji wskaźnika HOMA IR na korzyść pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą [WMD=-0,85 (95%CI -1,38; -0,32); p=0,002]; • istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,57 (95%CI 0,42; 0,79), p=0,001]; • istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,687 (95%CI 0,48; 0,96), p=0,029]; • istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, przerywających terapię z powodu działań niepożądanych, na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,28 (95%CI 0,22; 0,36), p<0,0001]; • istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z hipoglikemią na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,14 (95%CI 0,11; 0,19), p<0,0001]; • istotną statystycznie różnicę w zmianie masy ciała na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [WMD=-2,68 (95%CI -3,12; -2,24), p<0,0001]. <p>A zatem dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności opisane w art.13.3. Należy także zaznaczyć, że w analizach weryfikacyjnych, oceniających wcześniejsze raporty dołączone do wniosków refundacyjnych dla inhibitorów DPP-4 (wymienionych w AWA nr AOTM-OT-4350-34/2014, rozdział 2.3, str. 11.), także nie wykazano przewagi w odniesieniu do punktu końcowego „średnia zmiana HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowej”. W szczególności w przypadku bezpośredniego porównania leku Eucreas z glibepirydem w skojarzeniu z metforminą (AWA nr AOTM-OT-4350-21/2013) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść glibepirydu, przy czym uznano, że wildagliptyna nie jest gorsza od glibepirydu, a w porównaniu z gliklazydem wynik był nieistotny statystycznie. Niemniej jednak w analizie ekonomicznej analizę kosztów-użyteczności uznano za właściwą technikę analityczną. Analogicznie dla porównania leku Janumet z pochodnymi sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą (AWA nr AOTM-OT-4350-21/2014) – wyniki dla rozważanego punktu końcowego były także nieistotne statystycznie, a typem analizy ekonomicznej dla tego porównania była analiza kosztów-użyteczności. W analizie tej napisano także (w odniesieniu do innej ścieżki terapeutycznej – terapii trzylekowej, w której przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów), że „wybranie analizy minimalizacji kosztów, jako techniki analitycznej (...) prowadzi do pominięcia istotnego statystycznie parametru, jakim są epizody hipoglikemii.” Do analizy weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-16/2014 dotyczącej leku Onglyza nie odniesiono się, ponieważ dokument jest zaczerpnięty w stopniu uniemożliwiającym zapoznanie się z modelem ekonomicznym oraz wynikami analizy skuteczności klinicznej.</p>
Str. 69, odnośnie do wartości użyteczności	<p>W piśmie znak: MZ-PLR-4610-478/JM/143 z dnia 06.10.2014 roku, dotyczącym pisma znak: AOTM-OT-4350-34(5)/ACh_KD/2014 nt. uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trajenta, Agencja wskazała jako przykład wiarygodnego przeglądu systematycznego użyteczności w cukrzycy badanie Beaudet 2014. Pomimo że z racji daty publikacji nie było możliwości odnalezienia tego badania w ramach przeszukiwania baz danych, to korzystając z konieczności aktualizacji dokumentacji zapoznano się ze wspomnianym badaniem. W badaniu tym zalecane są wartości użyteczności z trzech badań: Vexiau 2008, Marrett 2009 oraz Currie 2006. Należy podkreślić, że w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej użyto użyteczności dokładnie z tych trzech badań, wybranych na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zgodność wyników przeglądu systematycznego złożonego w ramach dokumentacji HTA z wynikami niezależnego przeglądu Beaudet 2014 powinna stanowić zatem raczej o sile dokumentu analizy ekonomicznej. Ponieważ w opublikowanych wynikach badań klinicznych (z wyjątkiem badania Gallwitz 2012 dla odsetka hipoglikemii) nie prezentowano liczby epizodów hipoglikemii, tylko odsetek pacjentów, który doświadczył hipoglikemii, to w analizie ekonomicznej, w celu zachowania spójności metodyki, zdecydowano się wykorzystać ubytki użyteczności związane z ogólnym spadkiem użyteczności stanu zdrowia w cukrzycy typu 2 z hipoglikemią/ciężką hipoglikemią, a nie w przeliczeniu na jedno zdarzenie hipoglikemii. Podejście takie wydaje się słuszne, ponieważ – cytując opinię organizacji reprezentujących pacjentów (AWA nr AOTM-OT-4350-34/2014, str. 88) – „(...) każda hipoglikemia, nawet łagodna, wywołuje lęk”, a zatem takie podejście uwzględnia także w pewien sposób lęk związany z hipoglikemią.</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

* 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.

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.)