

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.0.4.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m ² , z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

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 przelać 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 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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Magdalena Krajewska

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

Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:

dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

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 2022 r., poz. 463 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, 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, poz. 1285 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zastępnego 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 wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zastępnych 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 zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

08.05.2023.....



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

08.05.2023.....



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwagi ogólne	<p>Propozycja modyfikacji wskazania refundacyjnego „z albuminurią ≥ 200 mg/g” dla dapagliflozyny w przewlekłej chorobie nerek objętego refundacją od dnia 1 lipca 2022 roku na zapis „z albuminurią lub białkomoczem” jest uzasadniona praktycznie i klinicznie.</p> <p>Zmiana zapisu podyktowana jest blisko rocznym doświadczeniem lekarzy nefrologów i lekarzy POZ z refundacją w ramach PChN, które pokazuje trudności w preskrypcji dapagliflozyny ze względu na liczne ograniczenia związane z ilościowym oznaczaniem albuminurii (ACR, UACR).</p> <p>W Polsce jak i na świecie borykamy się z olbrzymim niedodiagnozowaniem pacjentów z PCHN – epidemiologicznie jest ich około 4,5mln z czego zdiagnozowanych jest zaledwie 6% wg danych NFZ (około 240 tys) co już bardzo istotnie ogranicza zastosowanie dapagliflozyny https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek</p> <p>W większości Ci pacjenci zostali zdiagnozowani na podstawie kryterium eGFR. W celu kwalifikacji do refundacji konieczne jest dodatkowo badanie UACR. Lekarze nefrolodzy dotychczas w praktyce klinicznej bardzo rzadko wykonywali ilościowe badanie albuminurii (UACR) i badanie to upowszechnia się bardzo powoli. Z kolei liczba lekarzy nefrologów jest zbyt mała na skalę PChN, wobec czego rekomendowana jest diagnostyka pacjentów przez lekarzy POZ - lekarze POZ mają bardzo niską świadomość choroby i samej istoty badania UACR w diagnostyce PChN oraz dostępności nowoczesnego leczenia w postaci dapagliflozyny. Co więcej ilościowy pomiar albuminurii (ACR/UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ i przez to nie jest wykonywany a wprowadzana opieka koordynowana nie jest obowiązkowa dla POZ.</p> <p>W związku z powyższym w codziennej praktyce bardzo ciężko znaleźć pacjenta z $UACR \geq 200$ mg/g.</p> <p>Wskutek powyższego z planowanego włączenia do refundacji około 40 tys pacjentów obecnie z niej korzysta zaledwie 10% we wskazaniu nefrologicznym co uniemożliwia osiągnięcie zaplanowanych celów klinicznych i ekonomicznych przez Ministerstwo Zdrowia, tj. redukcji śmiertelności ogólnej o 31% oraz redukcji o 34% ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii w wyniku zastosowania dapagliflozyny.</p> <p>W celu upowszechnienia stosowania refundowanej dapagliflozyny i dojścia do planowanych 40 tys pacjentów środowisko nefrologiczne rekomenduje modyfikację zapisu na „albuminuria lub białkomocz”. Spowoduje to zmianę wymagań diagnostycznych z ilościowych (UACR) – niedostępnych w POZ - na jakościowe (np. testy paskowe)</p>

– dostępne również w POZ, które w przypadku ograniczeń w dostępie do UACR są rekomendowane przez KDIGO.

https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

1.4.4 Evaluation of albuminuria

1.4.4.1: We suggest using the following measurements for initial testing of proteinuria (in descending order of preference, in all cases an early morning urine sample is preferred) (2B):

- (1) urine albumin-to-creatinine ratio (ACR);
- (2) urine protein-to-creatinine ratio (PCR);
- (3) reagent strip urinalysis for total protein with automated reading;
- (4) reagent strip urinalysis for total protein with manual reading.

1.2.4: Assign albuminuria* categories as follows [Table 6] (Not Graded):

*note that where albuminuria measurement is not available, urine reagent strip results can be substituted (Table 7)

Table 6 | Albuminuria categories in CKD

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

Table 7 | Relationship among categories for albuminuria and proteinuria

Measure	Categories		
	Normal to mildly increased (A1)	Moderately increased (A2)	Severely increased (A3)
AER (mg/24 hours)	< 30	30-300	> 300
PER (mg/24 hours)	< 150	150-500	> 500
ACR			
(mg/mmol)	< 3	3-30	> 30
(mg/g)	< 30	30-300	> 300
PCR			
(mg/mmol)	< 15	15-50	> 50
(mg/g)	< 150	150-500	> 500
Protein reagent strip	Negative to trace	Trace to +	+ or greater

Za tą zmianą przemawiają również doniesienia kliniczne.

Wyniki metaanalizy 45 kohort, obejmującej 1,5 mln uczestników, przedstawione w wytycznych KDIGO 2012, wskazują, że największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g (równoznaczne z z zapisem „albuminuria lub białkomocz”). Rycina 7

https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

<p>Summary of relative risks from categorical meta-analysis (diplstick included) (1,2,3,4,5,6)</p>	All-cause mortality				Cardiovascular mortality									
		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300				
	eGFR >105		1.5	2.2	5.0	eGFR >105		1.5	2.1	2.1				
	eGFR 90-105		1.5	1.5	3.1	eGFR 90-105		1.5	1.7	3.7				
	eGFR 75-90		1.5	1.7	2.3	eGFR 75-90		1.5	1.6	3.7				
	eGFR 60-75		1.5	1.8	2.7	eGFR 60-75		1.5	2.0	4.1				
eGFR 45-60		1.7	2.2	3.5	eGFR 45-60		2.2	2.8	4.3					
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9	eGFR 30-45	2.2	2.7	3.1	5.2					
eGFR 15-30	3.3	3.8	4.7	6.0	eGFR 15-30	3.3	2.9	4.2	8.1					
Kidney failure (ESRD)				Acute kidney injury (AKI)				Progressive CKD						
	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105			7.8	18	eGFR >105			2.7	8.4	eGFR >105				3.0
eGFR 90-105			11	20	eGFR 90-105			2.4	5.8	eGFR 90-105				3.3
eGFR 75-90			3.8	9.8	eGFR 75-90			2.5	4.1	eGFR 75-90				5.3
eGFR 60-75			7.4	17	eGFR 60-75			3.3	6.4	eGFR 60-75			1.9	8.1
eGFR 45-60	5.2	22	40	147	eGFR 45-60	2.2	3.9	6.4	5.9	eGFR 45-60	3.1	4.0	8.8	27
eGFR 30-45	56	74	236	793	eGFR 30-45	7.3	10	12	20	eGFR 30-45	3.0	10	15	22
eGFR 15-30	437	1064	1056	2259	eGFR 15-30	17	17	23	29	eGFR 15-30	4.0	12	21	7.7
<p>Warto przy tym zauważyć, że rejestracja dapagliflozyny nie jest ograniczona wartością albuminurii „Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.” https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf</p> <p>Ponadto zastosowanie dapagliflozyny od 30mg/g UACR wspiera: analiza post hoc z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022), ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g (Davis 2022), wyniki badania DECLARE-TMI 58.</p>														

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

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.

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

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.