

Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu niewydolności serca

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zamawiający

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	15
1 Cel analizy klinicznej.....	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Opis problemu zdrowotnego	17
2.1.1 Dane epidemiologiczne	17
2.1.2 Dapagliflozyna w leczeniu niewydolności serca	18
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	19
3 Metody	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	21
3.1.1 Kryteria włączenia.....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	22
3.2 Źródła danych	23
3.3 Strategie wyszukiwania badań	23
3.4 Selekcja informacji	25
3.5 Ocena wiarygodności badań	25
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna	27
4 Wyniki przeglądu systematycznego	28
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	28
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	29
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	31
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	33
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	35
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	36
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	37
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	39
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	41
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	41
5 Analiza skuteczności.....	43
5.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	46
5.2 Zgon niezależnie od przyczyny.....	50
5.3 Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF	51
5.4 Hospitalizacja HF	53

5.5	Pilna wizyta HF	54
5.6	Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	55
5.7	Hospitalizacja HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	57
5.8	Jakość życia wg kwestionariusza KCCQ.....	58
5.8.1	Zmiana jakości życia (w zakresie objawów) od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	58
5.8.2	Jakość życia - objawy.....	59
5.8.3	Jakość życia - wynik kliniczny	60
5.8.4	Jakość życia - wynik całkowity.....	61
5.9	Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy).....	62
6	Analiza bezpieczeństwa.....	64
6.1	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	66
6.2	Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia	67
6.3	Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania.....	70
6.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	74
6.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki	74
6.6	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	75
6.7	Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA	76
6.8	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	83
7	Dodatkowe dowody naukowe	85
7.1	DECLARE TIMII 58	85
7.2	DEFINE-HF.....	87
7.3	REFORM.....	88
8	Analiza efektywności praktycznej.....	91
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody	
medyczne		92
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	93
9.2	Europejska Agencja Leków	93
9.3	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	94
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	95
10	Ograniczenia.....	97
11	Dyskusja	99
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	104
13	Wnioski.....	108
14	Aneks	111
14.1	Analiza bezpieczeństwa - poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	111
14.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	116
14.3	Arkusze oceny wg skali Cochrane	117
14.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	119

14.5	Spis badań włączonych	124
14.6	Spis badań wykluczonych	126
14.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	130
14.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	133
Spis rysunków		135
Spis tabel		138
Bibliografia		141

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BNP	peptyd natiuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
eGFR	współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HF_{rEF}	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>Mean difference</i>).
MRA	agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
na	nie dotyczy (ang. <i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo

RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w populacji zgodnej z publikacją DAPA-HF (McMurray 2019a), tj. w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 roku (KLR/PTK 2017) ACEI oraz B-blokery są standardem terapii u chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF <40%). Leki te należy włączyć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu HF. U wszystkich chorych z LVEF <40% zaleca się stosowanie łącznie ACEI i B-blokera. Dodatkowo u wszystkich chorych z HFrEF i utrzymującymi się objawami HF (w klasie II-IV wg NYHA) i LVEF <35% mimo leczenia ACEI (lub ARB przy nietolerancji ACEI) i B-blokera zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortyko-steroidowego (MRA). Zgodnie z wytycznymi *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2016 roku przeciwwskazania do stosowania MRA obejmują zaburzenia czynności nerek (przewlekła choroba nerek, stadium>4-5) i/lub podwyższony poziom potasu w surowicy (>5,0 mEq/l) (SIGN 2016).

Z uwagi na wskazanie w wytycznych klinicznych ACEI (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEI) i beta-adrenolityków jako standardu terapii oraz pozycjonowanie MRA jako kolejnej linii leczenia, a także ze względu na wyszczególnienie przeciwwskazań do stosowania MRA, wnioskowana populacja dla dapagliflozyny obejmuje chorych z utrzymującymi się objawami choroby pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Dapagliflozyna stanowi więc terapię dodaną do najlepszego, refundowanego standardu postępowania.

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (McMurray 2019a). Do badania zostali włączeni chorzy, którzy stosowali standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI, ARB lub sakubitryl/walsartan, w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub nieakceptowalnych działań niepożądanych. Ponadto w badaniu jeśli to było wskazane polecano stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidów (MRA). Chorzy w badaniu DAPA-HF przed rozpoczęciem badania stosowali m. in. następujące leki (McMurray 2019): ACEI/ARB - 94% chorych, beta-blokery - 96% chorych, MRA - 71% chorych.

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia w marcu 2020 r., na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), **obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie** (dane na 2018 r.). **Ponadto, w Polsce co roku umiera 142,4 tys. chorych na niewydolność serca (MZ 2020), czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 10 tys. rocznie; GUS 2017).** Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia **uznano za najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne w zakresie chorobowości i zapadalności na niewydolność serca w Polsce.**

Liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r., zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2020), **wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności)**. Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, **można przyjąć, że liczba hospitalizacji na 100-pacjento-lat w Polsce wynosi 22,5**, przy uwzględnieniu liczby chorych na niewydolność serca na poziomie 1,242 mln chorych (dokładnie 1 242 129 chorych).

Z uwagi na **brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych** w leczeniu niewydolności serca w określonej populacji uznano, że odpowiednim **komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (placebo)**, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „*add-on*”).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u dorosłych chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA.

Przy pomocy zastosowanych strategii (poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych).

W celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych, przyjęto szersze kryteria włączenia, obejmujące chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia i chorób współistniejących.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy włączono 2 opracowania wtórne: Aimo 2020 i Zheng 2020. Wyniki badań wtórnych opartych na badaniu DAPA-HF oraz badaniach włączonych jako dodatkowe dowody naukowe (badanie DEFINE-HF oraz wyniki badania DECLARE-TIMI 59 w subpopulacji chorych z HF) wskazują na zmniejszenie ryzyka występowania hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, ryzyka występowania hospitalizacji z powodu HF, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu bez względu na przyczynę w grupie chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo (terapia standardowa).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

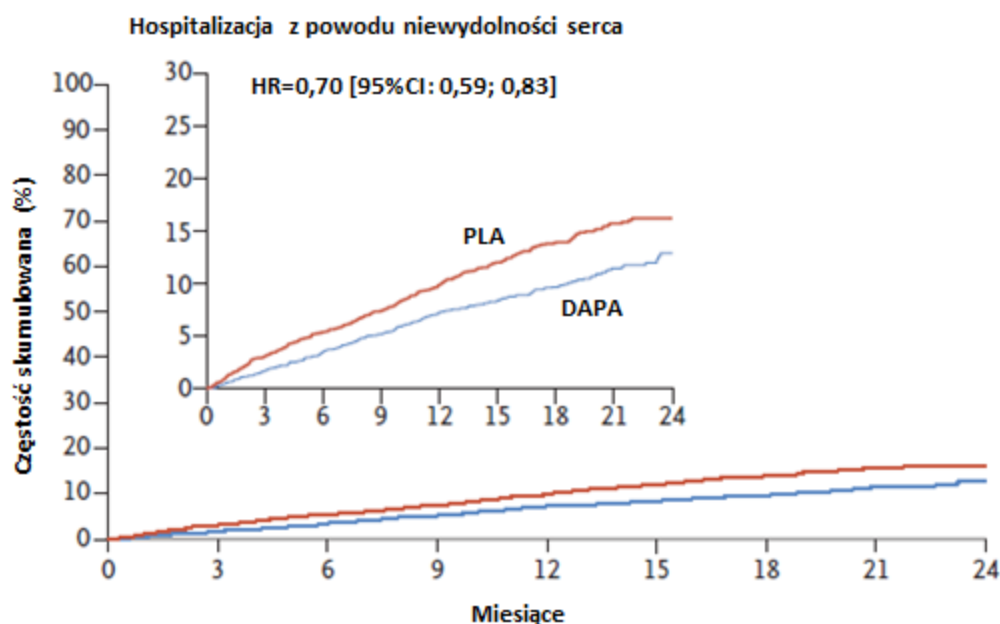
Do 21 października 2020 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Badanie DAPA-HF to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędów systematycznych w zakresie większości domen (z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”) zgodnie z oceną wg Cochrane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DAPA-HF jako badaniu przeprowadzonym w populacji w pełni zgodnej z analizowaną populacją. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyny w oparciu o twarde punkty końcowe.

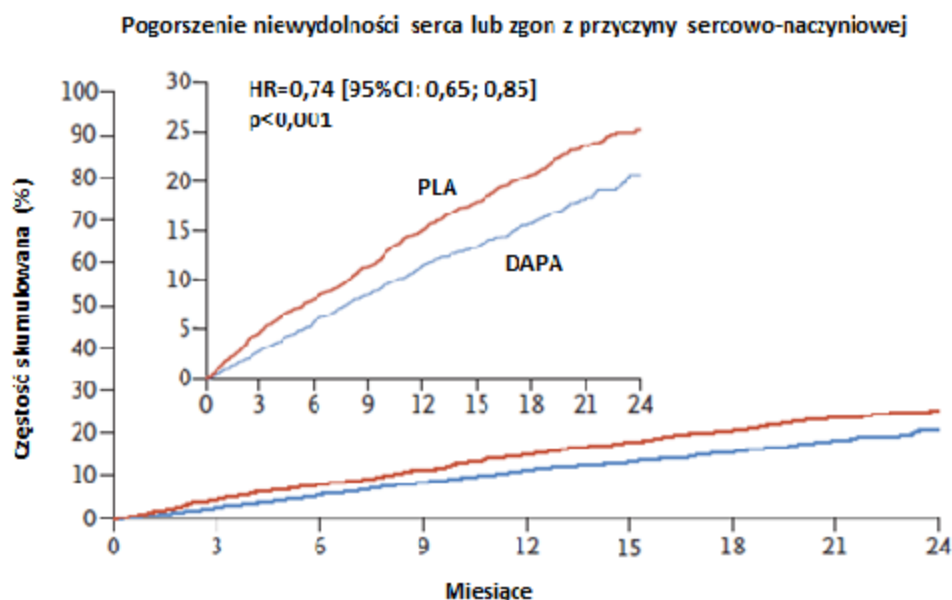
Analiza skuteczności na podstawie wyników populacji ITT badania DAPA-HF wykazała:

- **30% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu HF** (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p<0,05$);

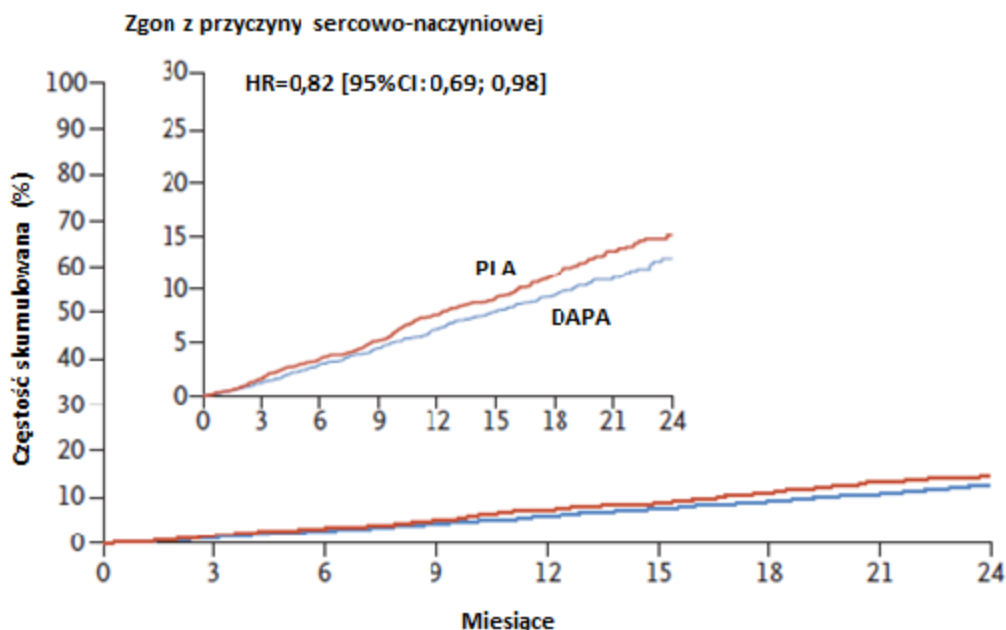


- hospitalizację z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83], $p<0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,05; -0,02], $p<0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=28 [95%CI: 19; 54]);
- **30% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF** (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p<0,05$);
 - hospitalizację z powodu HF lub pilną wizytę z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83], $p<0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], $p<0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=27 [95%CI: 18; 52])

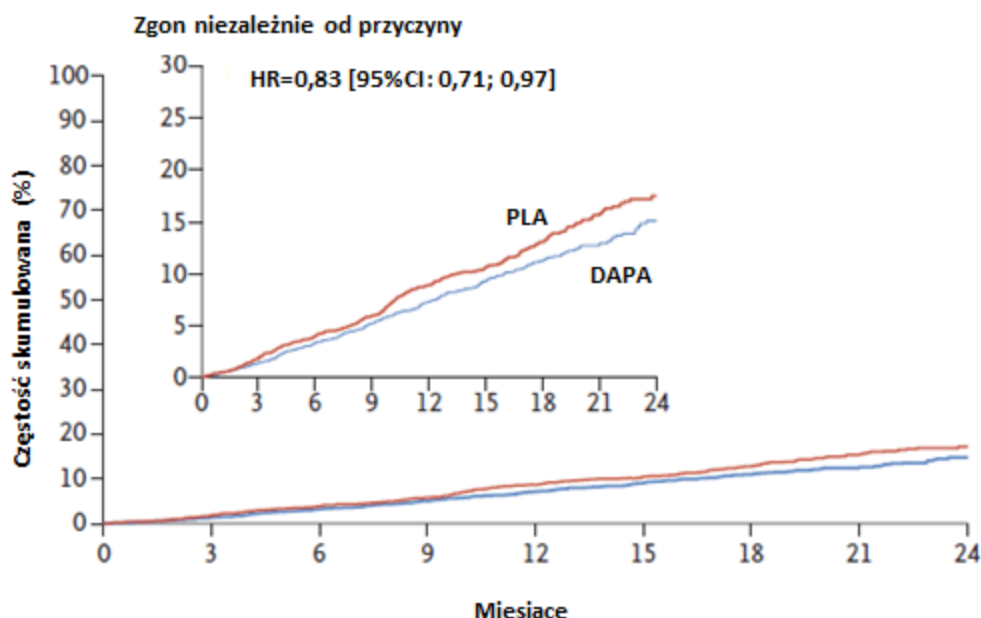
- **26% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,85], p<0,001);**



- o pierwszorzędną złożony punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,84], p<0,0001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], p<0,0001; NNT_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 15; 38]);
- **25% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punkt końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,75 [95%CI: 0,65; 0,85], p<0,05);**
 - o hospitalizację z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż HF (OR=0,73 [95%CI: 0,63; 0,84], p<0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], p<0,001; NNT_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 15; 39]);
- **18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,82 [95%CI: 0,69; 0,98], p<0,05);**



- o zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,81 [95%CI: 0,67; 0,98], $p=0,03$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,002], $p=0,03$; NNT_{18,2} mies. =52 [95%CI: 28; 497]);
- **17% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny** (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], $p<0,05$);



- o zgon niezależnie od przyczyny raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,82 [95%CI: 0,69; 0,97], $p=0,02$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], $p=0,02$; NNT_{18,2} mies. =45 [95%CI: 25; 288]);

- występowanie pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano z mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{8 mies.}=na).

W badaniu DAPA-HF przeprowadzono również ocenę pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego: pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach chorych, w tym u chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. **W badaniu wykazano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny o 25% u chorych z współistniejącą cukrzycą typu 2 (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90]) oraz o 27% u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 (HR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,88]).**

W zakresie jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-TSS (objawy) analiza skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie **większą poprawę jakości życia** od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo (MD=2,80 [95%CI: 1,72; 3,88], p<0,0001).
- istotnie statystycznie **większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo (OR₁=1,15 [95%CI: 1,08; 1,23], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=14 [95%CI: 10; 23]; OR₂=1,15 [95%CI: 1,08; 1,22], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=15 [95%CI: 11; 25]; OR₃=1,14 [95%CI: 1,07; 1,22], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=18 [95%CI: 12; 35]);
- istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo (OR=0,84 [95%CI: 0,78; 0,90], p<0,0001).

W zakresie jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-CSS (funkcje fizyczne i objawy): analiza skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie **większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo (OR₁=1,18 [95%CI: 1,10; 1,26], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=12 [95%CI: 9; 18]; OR₂=1,19 [95%CI: 1,12; 1,26], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=12 [95%CI: 9; 17]; OR₃=1,14 [95%CI: 1,08; 1,21], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=17 [95%CI: 12; 31]);
- istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo (OR=0,86 [95%CI: 0,81; 0,92], p<0,0001).

W zakresie jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-OSS (funkcje fizyczne, objawy, jakość życia, funkcje społeczne): analiza skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie **większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo (OR₁=1,15 [95%CI: 1,08; 1,23], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=14 [95%CI: 10; 23]; OR₂=1,15 [95%CI: 1,08; 1,22], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=15 [95%CI: 11; 25]; OR₃=1,14 [95%CI: 1,07; 1,22], p<0,0001; NNT_{8 mies.}=18 [95%CI: 12; 35]);

- istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo (OR=0,84 [95%CI: 0,78; 0,90], $p<0,0001$).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników populacji oceny bezpieczeństwa badania DAPA-HF wykazała:

- **porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** w obu grupach badania DAPA-HF (OR=0,95 [95%CI: 0,73; 1,25], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- **porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia** w obu grupach z wyjątkiem:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń prowadzących do zgonu) - istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA** (OR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,93], $p=0,002$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- istotnie statystycznie **większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu DAPA** w porównaniu do PLA (OR=1,26 [95%CI: 1,03; 1,53], $p=0,02$; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], $p=0,02$; NNH_{18,2 mies.}=51 [95%CI: 27; 349]);
- istotnie statystycznie **mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki w ramieniu DAPA** w porównaniu do PLA (OR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], $p=0,006$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,01], $p=0,005$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- istotnie statystycznie **większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki w ramieniu DAPA** w porównaniu do PLA (OR=1,73 [95%CI: 1,06; 2,85], $p=0,03$; RD=0,01 [95%CI: 0,001; 0,01], $p=0,03$; NNH_{18,2 mies.}=131 [95%CI: 69; 1 206]).

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DAPA-HF jednoznacznie wykazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o 30% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, istotnie statystycznie mniejszym o 30% ryzykiem hospitalizacji lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), istotnie statystycznie mniejszym o 26% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy), istotnie statystycznie mniejszym o 25% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności lub zgonu z przyczyny sercowej naczyniowej (złożony punkt końcowy) oraz istotnie statystycznie mniejszym o 18% ryzykiem zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo

kardiologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że w badaniu wykazano również redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 17%.

Wyniki badania DAPA-HF wykazały również, że współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z niewydolnością serca nie miało znacznego (różnica 2% w wartości redukcji ryzyka) wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Efekt leczenia dapagliflozyną u chorych z niewydolnością serca w zakresie pogorszenia niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy) można było obserwować już w początkowych etapach leczenia, **a istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie DAPA w porównaniu do placebo obserwowano już [redacted] (dane AstraZeneca).**

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z niewydolnością serca w badaniu DAPA-HF. Dapagliflozyna była dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych była na poziomie grupy placebo.

Z uwagi na brak finansowania w Polsce substancji czynnych w leczeniu niewydolności serca, przy objawach utrzymujących się pomimo stosowania ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA, dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym. W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 511 hospitalizacji w Polsce (według najnowszych danych MZ 2020 - 726 hospitalizacji) w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.(OECD 2019), dapagliflozyna przez 30% redukcję częstości hospitalizacji stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną również w wymiarze ekonomicznym. **Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w leczenie niewydolności serca zapewni dostęp do terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności chorych na twardych punktach końcowych oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.**

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, Forxiga, niewydolność serca, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 roku (KLR/PTK 2017) ACEI oraz β -blokery są standardem terapii u chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF <40%). Leki te należy włączyć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu HF. U wszystkich chorych z LVEF <40% zaleca się stosowanie łącznie ACEI i β -blokera. Dodatkowo u wszystkich chorych z HFrEF i utrzymującymi się objawami HF (w klasie II-IV wg NYHA) i LVEF <35% mimo leczenia ACEI (lub ARB przy nietolerancji ACEI) i β -blokera zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortyko-steroidowego (MRA). Zgodnie z wytycznymi *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* z 2016 roku przeciwwskazania do stosowania MRA obejmują zaburzenia czynności nerek (przewlekła choroba nerek, stadium>4-5) i/lub podwyższony poziom potasu w surowicy (>5,0 mEq/l) (SIGN 2016).

Z uwagi na wskazanie w wytycznych klinicznych ACEI (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEI) i beta-adrenolityków jako standardu terapii oraz pozycjonowanie MRA jako kolejnej linii leczenia, a także ze względu na wyszczególnienie przeciwwskazań do stosowania MRA, wnioskowana populacja dla dapagliflozyny obejmuje chorych z utrzymującymi się objawami choroby pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Dapagliflozyna stanowi więc terapię dodaną do najlepszego, refundowanego standardu postępowania.

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (McMurray 2019a). Do badania zostali włączeni chorzy, którzy stosowali standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI, ARB lub sakubitryl/walsartan, w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub nieakceptowalnych działań niepożądanych. Ponadto w badaniu jeśli to było wskazane polecano stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidów (MRA). Chorzy w badaniu DAPA-HF przed rozpoczęciem badania stosowali m. in. następujące leki (McMurray 2019): ACEI/ARB - 94% chorych, beta-blokery - 96% chorych, MRA - 71% chorych.

Jako komparator dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (placebo). Terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, [REDAKTOWANE])*
Komparator (C)	kontynuacja dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo)**
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny, • zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, • hospitalizacja/wizyta, • jakość życia; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); * dodawana do dotychczasowej terapii; ** w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów.

2.1 Opis problemu zdrowotnego

2.1.1 Dane epidemiologiczne

Niewydolność serca jest chorobą występującą w polskim społeczeństwie coraz częściej, a umieralność nią spowodowana rośnie. Tendencje są odwrotne w porównaniu z ogółem chorób krążenia, w tym niedokrwinną chorobą serca czy chorobami naczyń mózgowych. Niekorzystnym trendem epidemiologicznym HF towarzyszy niska świadomość społeczna choroby, zarówno objawów, jak i konsekwencji zdrowotnych (II G 2017).

Według Mapy Potrzeb Zdrowotnych chorobowość rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” na dzień 31.12.2016r. wynosiła 744,5 tys., co w przeliczeniu na 100 tys.

mieszkańców dało 1,9 tys. Natomiast zapadalność rejestrowana w 2016 roku wyniosła 139,9 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 364,1 (MPZ 2018).

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia¹ w marcu 2020 r., na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) **obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.). Ponadto, w Polsce co roku umiera 142,4 tys. chorych na niewydolność serca (MZ 2020), czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 10 tys. rocznie; GUS 2017). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59% (MZ 2020).** Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia **uznane za najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne w zakresie chorobowości i zapadalności na niewydolność serca w Polsce.**

Liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r., zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2020), **wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności).** Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, **można przyjąć, że liczba hospitalizacji na 100-pacjento-lat w Polsce wynosi 22,5**, przy uwzględnieniu liczby chorych na niewydolność serca na poziomie 1,242 mln chorych (dokładnie 1 242 129 chorych).

Szczegółowy opis dostępnych danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących obciążenia chorobą (w tym liczby hospitalizacji oraz kosztów leczenia niewydolności serca) przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

2.1.2 Dapagliflozyna w leczeniu niewydolności serca

Dapagliflozyna należy do inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2, ang. *sodium-glucose co-transporter 2*) i jest lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory SGLT-2 mają wyjątkowe działanie obniżające stężenie glukozy poprzez reabsorpcję glukozy w kanalikach nerkowych, a najnowsze badania kliniczne wskazują również na właściwości kardioprotekcyjne niektórych inhibitorów SGLT2 (ESC/HF 2019).

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych z niewydolnością serca (szczegółowy opis, patrz rozdz. 2.1.8 Analizy problemu decyzyjnego) nie uwzględniają jeszcze dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca, w analizowanej populacji chorych. **Wyniki badania DAPA-HF zostały dopiero niedawno, tj. we wrześniu 2019 r., przedstawione na kongresie ESC (ESC Congress 2019).**

Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT-2) jest jednak aktualnie wskazywana w stanowisku *European Society of Cardiology (ESC)/Heart Failure Association (HFA)* z 2019 r. **jako jedyny lek z grupy inhibitorów SGLT-2, dla którego wykazane zostało w badaniu klinicznym znaczące zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i zdarzeń niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową, z cukrzycą typu 2 lub bez (ESC/HFA 2019).**

¹ dane opracowane na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących wszystkich świadczeń sprawozdanych pacjentom z rozpoznaniem niewydolności serca (z uwzględnieniem rozpoznań głównych i współistniejących z chorobą nadciśnieniową) w latach 2009-2018.

W kontekście nowoczesnych leków stosowanych w niewydolności serca warto wskazać, że dapagliflozyna, pomimo pierwotnie diabetologicznego wskazania, w badaniu DAPA-HF potwierdziła skuteczność co najmniej na poziomie sakubitrylu/walsartanu m. in. W zakresie redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i redukcji liczby zgonów niezależnie od przyczyny.

Warto zaznaczyć, że **współistnienie cukrzycy typu 2** u chorych z niewydolnością serca **nie miało znacznego wpływu (różnica 2% wartości redukcji) na skuteczność dapagliflozyny** w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, **co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2.**

Populacja chorych w badaniu DAPA-HF jest zgodna z populacją chorych w badaniu PARADIGM-HF. W obu badaniach włączono chorych z niewydolnością serca (NYHA II-IV; porównywalny odsetek chorych w klasie NYHA III/IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (porównywalna średnia wartość LVEF). Chorzy w obu badaniach byli podobnie obciążeni w zakresie chorób współistniejących (porównywalne odsetki chorych z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym lub po zawale mięśnia sercowego). Odsetki chorych, stosujących farmakoterapię (leczenie podstawowe) z zastosowaniem ACEI/ARB, beta-blokerów czy MRA były porównywalne w obu badaniach.

Szczegółowe zestawienie wyników skuteczności oraz populacji chorych włączonych do badań DAPA-HF i PARADIGM-HF przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* (rozdz. 2.1.7.1).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej niewydolności serca dostępne są leki należące do następujących grup limitowych:

- 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny (poziom odpłatności - nyczałt):
 - benazepryl,
 - chinapryl,
 - cilazapryl,
 - cilazapryl + hydrochlorotiazyd,
 - enalapryl,
 - imidapryl,

- o lizynopryl + amlodypina,
- o lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
- o perynodopryl,
- o perynodopryl + amlodypina,
- o ramipryl,
- o ramipryl + felodypina,
- o ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- 45.0. Antagoniści angiotensyny II (poziom odpłatności - 30%):
 - o cyleksetyl kandesartanu,
 - o cyleksetyl kandesartanu + hydrochlorotiazyd,
 - o eprosartan,
 - o irbesartan,
 - o losartan,
 - o losartan + amlodypina,
 - o losartan + hydrochlorotiazyd,
 - o telmisartan,
 - o telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - o walsartan,
 - o walsartan + hydrochlorotiazyd.

Na obowiązującym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) znajduje się również wymieniana przez wytyczne polskie i europejskie iwabradyna w ramach grupy limitowej 31.1. Inne leki kardiologiczne - iwabradyna w leczeniu przewlekłej niewydolności serca w klasach NYHA II - NYHA IV, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. Dodatkowo w leczeniu niewydolności serca refundowane są ze środków publicznych jest bisoprolol i karwedilol w grupie limitowej 40.0. Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu niewydolności serca, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: XXXXXXXXXX Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie dapagliflozyny jako terapii typu add-on do istniejącego schematu leczenia (do kontynuacji dotychczasowej terapii).

Biorąc pod uwagę, zawężenie kryteriów w zakresie populacji, w ramach wyszukiwania zarówno badań efektywności klinicznej, jak i badań oceniających efektywność praktyczną, w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (bez względu na choroby współistniejące, w tym cukrzyca typu 2 i wcześniej stosowane terapie leczenia niewydolności serca). W przypadku dodatkowych dowodów naukowych, włączono publikacje bez względu na przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów;
 - rozszerzone w ramach strategii poszukiwań badań na: dorośli chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca;

Interwencja:

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii;

Komparatory:

- kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (placebo);

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- pierwszorzędowy (główny) punkt końcowy - punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu niewydolności serca lub złożony punkt końcowy uwzględniający istotne klinicznie punkty końcowe:
 - zgon niezależnie od przyczyny;
 - zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej,
 - hospitalizacja/wizyta,
 - jakość życia;

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca w analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 20,
- nieadekwatny cel badania,

- badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana, w kryteriach włączenia lub badania, w której na podstawie dostępnymi informacjami niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub typu niewydolności serca).

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 21 października 2020 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 21 października stycznia 2020 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 21 października 2020 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 21 października 2020 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 21 października 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

W strategii wyszukiwania badań dla bazy EMBASE zastosowano ograniczenie wykluczające badania prowadzone na zwierzętach. W bazach PubMed, *the Cochrane Library* i CRD nie zastosowano takiego ograniczenia ze względu na małą liczbę trafień.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Heart failure [mh]	123 099
#2	Heart failure [tw]	210 274
#3	Cardiac failure [tw]	12 107
#4	#1 OR #2 OR #3	218 454
#5	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [nm]	708
#6	dapagliflozin [tw]	1 285
#7	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	37
#8	xigduo [tw]	8
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1 409
#10	#4 AND #9	233

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Heart failure' / exp	530 568
#2	'Heart failure'	422 378
#3	'cardiac failure'	27 151
#4	#1 OR #2 OR #3	592 361
#5	'dapagliflozin' / exp	3 811
#6	'dapagliflozin'	4 002
#7	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	6
#8	forxiga OR farxiga	193
#9	xigduo	36
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 008
#11	#4 AND #10	763
#12	'animal' / exp NOT 'human' / exp	5 506 608
#13	#11 NOT #12	748
#14	#13 AND [em base] / lim	721

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 21.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9 369
#2	'Heart failure'	38 142
#3	'Cardiac failure'	17 412
#4	#1 OR #2 OR #3	40 605
#5	dapagliflozin	1 043
#6	forxiga OR farxiga	72
#7	xigduo	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 045
#9	#4 AND #8	154*
#10	#9 in Cochrane Reviews	5
#11	#9 in Cochrane Protocols	2
#12	#9 in Cochrane Trials	146
#13	#9 in Clinical Answers	1

*brak wyników dla 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymetyl tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 21.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	dapagliflozin	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 14.2, 14.3, 14.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniu klinicznym DAPA-HF włączonym do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *Mean difference*).

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

Dla powyższych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 21 października 2020 r. oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z data odcięcia 30 października 2020 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań).

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 13 publikacji, spośród których 11 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6.). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 2 opracowania wtórne (Aimo 2020 i Zheng 2020).

Aimo 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Aimo 2020** była ocena skuteczności leku sakubitryl/walsartan, leku vericiguat i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych w bazach PubMed i EMBASE z datą odcięcia 25 września 2020 r. Dodatkowo przeszukiwano również stronę internetową *clinicaltrials.gov* pod kątem trwających, nieopublikowanych badań dotyczących leczenia HF rEF. Do przeglądu kwalifikowano badania kliniczne lub analizy subpopulacji z badań RCT przeprowadzonych w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca (z wyłączeniem zrekompensowanej HF) i niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (zgodnie z definicją badaczy), w których przedstawiono charakterystykę początkową chorych i wyniki dla co najmniej jednego z następujących punktów końcowych: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (złożony punkt końcowy), zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja z powodu HF.

Do przeglądu systematycznego włączono 6 badań, w tym badanie DAPA-HF uwzględnione w niniejszej analizie oraz wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacji chorych z HF (przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych; patrz rozdz. 7).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały 26% zmniejszenie w grupie DAPA (w porównaniu do terapii standardowej) ryzyka występowania zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,74 [95%CI: 0,67; 0,81]),

16 % zmniejszenie ryzyka występowania zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,84 [95%CI: 0,74; 0,95]) i 31% zmniejszenie ryzyka występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,69 [95%CI: 0,62; 0,77]).

Zheng 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Zheng 2020** była kompleksowa ocena działania dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca niezależnie od braku lub obecności cukrzycy typu 2. Poszukiwano kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych w bazach PubMed, EMBASE, *Web of Science* i *Cochrane Library* z datą odcięcia 15 lutego 2020 r. Dodatkowo dokonano przeglądu referencji zidentyfikowanych publikacji. Do przeglądów kwalifikowano podwójnie zaślepione, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją w języku angielskim, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo, w tym hospitalizacja z powodu HF, zgon bez względu na przyczynę, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. *major adverse cardiac events*) i zdarzenia niepożądane.

Do przeglądu włączono 4 badania, w tym badanie DAPA-HF uwzględnione w niniejszej analizie oraz badanie DEFINE-HF i wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacji chorych z HF (przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych; patrz rozdz. 7). Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RR=0,72 [95%CI: 0,63; 0,82], $p<0,00001$) oraz mniejszym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny (RR=0,83 [94%CI: 0,74; 0,94], $p=0,004$). Wykazano również mniejsze ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (RR=0,86 [94%CI: 0,74; 0,99], $p=0,03$) oraz MACE (RR=0,88 [95%CI: 0,78; 0,99], $p=0,03$) w grupie chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo.

W zakresie bezpieczeństwa, metaanaliza trzech badań (w tym badanie DAPA-HF i DEFINE-HF) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania hipoglikemii, zmniejszenia objętości płynów i zaburzeń czynności nerek.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań.

Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Aimo 2020	Zheng 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u dorosłych chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA.

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych (patrz rozdz. 8) oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Do 21 października 2020 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ostatecznie przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne: DAPA-HF (13 publikacji pełnotekstowych i 3 abstrakty).

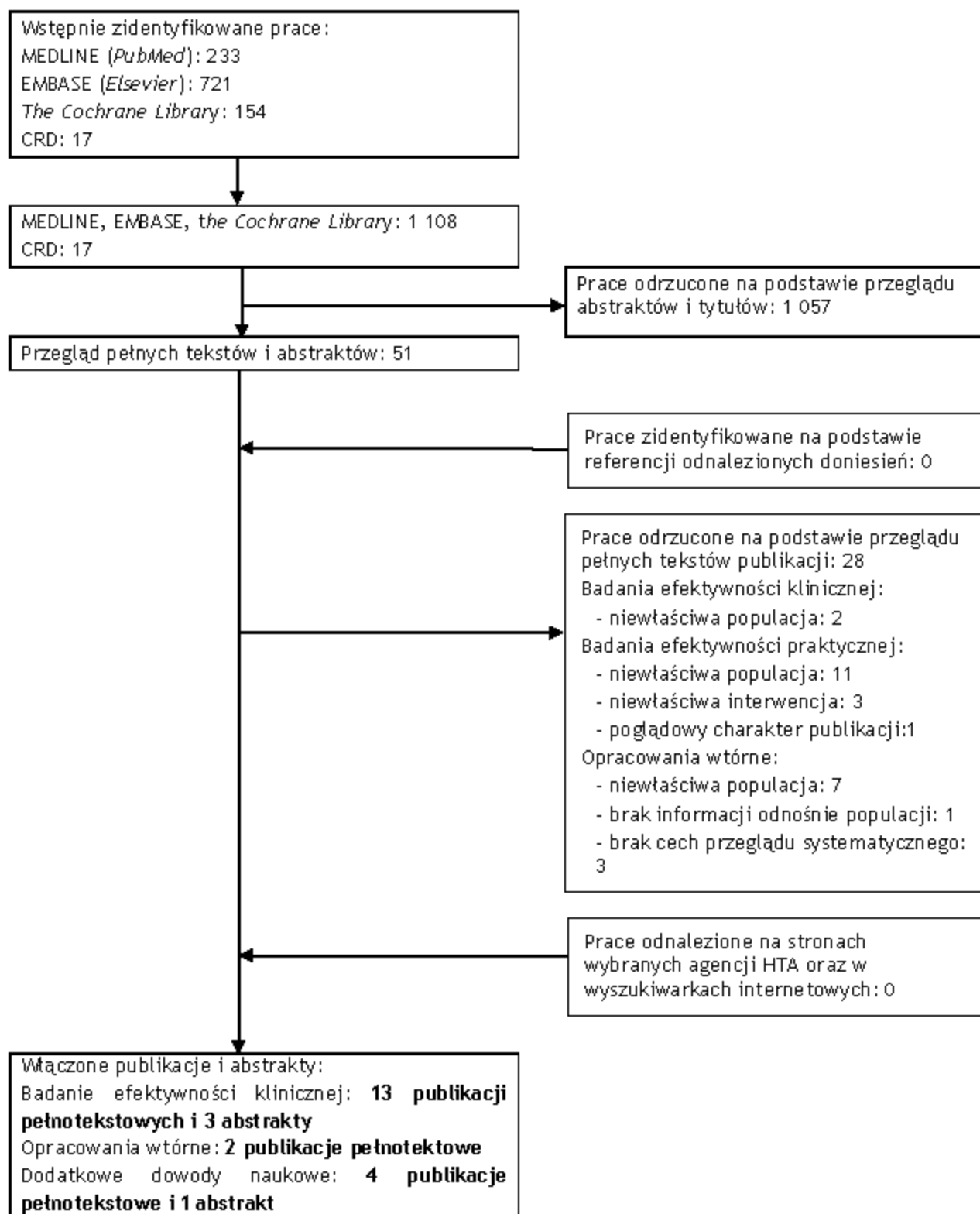
W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano badania DECLARE-TIMI 58, DEFINE-HF i REFORM.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczność klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram AUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny - badanie DAPA-HF: DAPA (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa).

Badanie **DAPA-HF**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, było badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, o charakterze wielośrodkowym i międzynarodowym. W badaniu oceniano skuteczność leczenia w oparciu o twarde punkty końcowe.

Mediana obserwacji w badaniu była równa 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.).

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia DAPA lub do ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującym kryterium: stwierdzona cukrzyca typu 2 (tzn. ustalona diagnoza lub poziom hemoglobiny glikowanej $\geq 6,5\%$ [≥ 48 mmol/mol]) podczas badania przesiewowego (14-dniowy okres badania przed randomizacją).

Pacjenci w ramieniu DAPA przyjmowali dapagliflozynę w dawce 10 mg raz dziennie, a w ramieniu kontrolnym placebo. Leczenie DAPA lub placebo należało przerwać w przypadku ciąży lub wystąpienia kwasicy ketonowej. Dozwolone było zmniejszenie dawki (do 5 mg dziennie dapagliflozyny lub placebo) lub tymczasowe przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia (lub w celu uniknięcia) ostrego, nieoczekiwanego spadku eGFR, zmniejszenia objętości (ang. *volume depletion*) lub niedociśnienia, z późniejszym zwiększeniem dawki lub wznowieniem leczenia jeśli to możliwe.

Do badania włączono 4 744 pacjentów, w tym 2 373 pacjentów w grupie DAPA oraz 2 371 pacjentów w ramieniu kontrolnych (PLA). W grupie DAPA 5 pacjentów nie otrzymało dapagliflozyny, natomiast w ramieniu kontrolnym 3 pacjentów nie otrzymało placebo.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 7. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i schemat	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
DAPA vs PLA							
DAPA-HF	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	40 ośrodków w: Argentynie, Brazylii, Bułgarii, Kanadzie, Chinach, Republice Czeskiej, Danii, Niemczech, Indiach, Japonii, Holandii, Polsce, Rosji, Szwecji, Tajwanie, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, na Węgrzech i na Słowacji	4 744, w tym: DAPA: 2 373; PLA: 2 371.	mediana obserwacji 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.)	dorośli chorzy (wiek ≥ 18 lat) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (<40%), klasa II-IV NYHA	<ul style="list-style-type: none"> DAPA (10 mg raz dziennie): 2 373; PLA (raz dziennie): 2 371

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DAPA vs PLA						
DAPA-HF	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca.	Tak*	H: <i>superiority</i>	Tak

*Ocena skuteczności - populacja ITT; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie DAPA-HF charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania DAPA-HF włączonego do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie” w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W badaniu opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Po dwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DAPA-HF	2*	2	1	5	IIA

*randomizacja blokowa, stratyfikowana; interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej

Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	DAPA-HF	Komentarz (DAPA-HF)
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa, stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedni głosowej lub internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepione (zaślepienie badaczy i pacjentów).
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Wszystkie punkt końcowe oceniane były orzekane przez członków komitetu ds. zdarzeń klinicznych, którzy nie byli świadomi do jakiej grupy (ramienia badania) należy danych pacjent, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami*.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	nieznane	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

*szczegóły dotyczące kryteriów (definicji) umieszczono w załączniku do badania.

Legenda patrz aneks 14.3.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy

Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stwierdzona, udokumentowana objawowa (NYHA II-IV) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) od co najmniej 2 miesięcy, leczona farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano; LVEF $< 40\%$ w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (lub ≥ 400 pg/ml w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w elektrokardiografii wymagane było NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu HF; pacjenci stosujący terapie urządzeniami wspomagającymi (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca lub oba) i standardowe leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie nietolerancji (nieodpuszczalne zdarzenia niepożądane) na inhibitor SGLT2; cukrzyca typu 1; objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi < 95 mmHg; eGFR < 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (lub szybko zmniejszająca się czynność nerek); ostra niewyrównana niewydolność serca lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; Mi, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania; kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą używać medycznie zaakceptowanych metod antykoncepcji uznanych za

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakybitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; <ul style="list-style-type: none"> pisemna, świadoma zgoda przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem 	wiarogodne w ocenie badacza lub kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego podczas włączania do badania lub w momencie randomizacji lub kobiety piersią; <ul style="list-style-type: none"> aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia w momencie podczas włączania do badania (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub leczonego raka płaskonabłonkowego); wszelkie schorzenia poza chorobami sercowo-naczyniowymi i chorobami nerek

Kryteria włączenia i wykluczenia nie opisane w publikacji pochodzą z protokołu badania; NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu naturyetycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*), ARB - antagonist receptoru angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); inhibitory SGLT2 - inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (ang. *Sodium-glucose co-transporter-2*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infraction*)

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie **DAPA-HF** dotyczyło stosowania dapagliflozyny (+ terapia standardowa) w porównaniu z placebo (+ terapia standardowa) w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, ze zdiagnozowaną niewydolnością serca (klasy II-IV wg NYHA) i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%). Pacjentów randomizowano odpowiednio do grupy, w której pacjenci otrzymywali DAPA i do grupy kontrolnej, otrzymującej PLA.

Średnia wieku pacjentów w grupie DAPA wyniosła 66,2 lat, a w grupie placebo - 66,5 lat. Mężczyźni stanowili w badaniu większość: odpowiednio 76,2% i 77,0% w grupie DAPA i grupie kontrolnej.

Proces randomizacji w badaniu DAPA-HF był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Chorzy w badaniu DAPA-HF przed rozpoczęciem badania stosowali m. in. następujące leki (McMurray 2019):

- ACEI/ARB - 94% chorych;
- beta-blokery - 96% chorych;
- MRA - 71% chorych.

W związku z powyższym populacja w badaniu DAPA-HF jest spójna z populacją opisaną analizowanym wskazaniem.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów w badaniu DAPA-HF (populacja całkowita).

Charakterystyka	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 373)	PLA (N=2 371)
Wiek, lata, średnia (SD)	66,2 (11,0)	66,5 (10,8)
Kobieta, n (%)	564 (23,8)	545 (23,0)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	28,2 (6,0)	28,1 (5,9)
Klasa wg NYHA, n (%)		
II	1 606 (67,7)	1 597 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
Tętno, 1/min	71,5 (11,6)	71,5 (11,8)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	122,0 (16,3)	121,6 (16,3)
LVEF, %	31,2 (6,7)	30,9 (6,9)
NT-proBNP, pg/ml, mediana (rozstęp międzykwartylowy)	1 428 (857-2 655)	1 446 (857-2 641)
Główna przyczyna niewydolności serca, n (%)		
Niedokrwienność	1 316 (55,5)	1 358 (57,3)
Inna niż niedokrwienność	857 (36,1)	830 (35,0)
Nieznana	200 (8,4)	183 (7,7)
Historia medyczna, n (%)		
Hospitalizacja z powodu HF	1 124 (47,4)	1 127 (47,6)
Migotanie przedsionków	916 (38,6)	902 (38,0)
Cukrzyca	993 (41,8)	990 (41,8)
eGFR, mL/min/1,73 m²		
Średnia (SD)	66,0 (19,6)	65,5 (19,3)
<60, n/N (%)	962/2 372 (40,6)	964/2 371 (40,7)
Terapia urządzeniem wspomagającym, n (%)		
Wszczepialny kardiowerter-defibrylator*	622 (26,2)	620 (26,1)
Terapia resynchronizująca**	190 (8,0)	164 (6,9)
Leczenie farmakologiczne stosowane w HF, n (%)		
Diuretyki	2 216 (93,4)	2 217 (93,5)
ACEI	1 332 (56,1)	1 329 (56,1)
ARB	675 (28,4)	632 (26,7)
Sakubitryl/walsartan	250 (10,5)	258 (10,9)
Beta-bloker	2 278 (96,0)	2 280 (96,2)
MRA	1 696 (71,5)	1 674 (70,6)
Naparstnica	445 (18,8)	442 (18,6)
Leki obniżające stężenie glukozy, n/N*** (%)		
Biguanidy	504/993 (50,8)	512/990 (51,7)
Sulfonylomocznik	228/993 (23,0)	210/990 (21,2)

Charakterystyka	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 373)	PLA (N=2 371)
Inhibitor DPP-4	161/993 (16,2)	149/990 (15,1)
Agonista receptora GLP-1	11/993 (1,1)	10/990 (1,0)
Insulina	274/993 (27,6)	266/990 (26,9)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index) - waga (kg) przez wysokość (m) poniesioną do kwadratu; MRA - antagonist receptor mineralokortykosteroidowego (ang. *Mineralocorticoid receptor antagonist*); inhibitory DPP-4 - inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitor*); GLP-1 - glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*); *uwzględnieni wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora lub terapia resynchronizująca z użyciem defibrylatora; **terapia resynchronizująca z użyciem lub bez użycia defibrylatora; ***u pacjentów z cukrzycą w momencie rozpoczęcia badania.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; łączna liczba hospitalizacji (pierwsza i kolejne) z powodu niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; jakość życia wg kwestionariusza KCCQ; pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy): co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek; zgon niezależnie od przyczyny; zmiany parametrów chemicznych/hematologicznych, ocena bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane) <p>Pozostałe punkty końcowe*:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy (rozszerzenie punkt końcowego dotyczącego pogorszenia HF): zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF lub udokumentowane pogorszenie objawów HF prowadzące do rozpoczęcia nowego leczenia HF lub zmiany doustnej terapii HF (np. zwiększenie dawki diuretyków), utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie; zmiana klasy NYHA (w stosunku do wyjściowej); odsetek chorych z nową zdiagnozowanym migotaniem przedsionków w czasie trwania badania; stężenie potasu w surowicy: >6,0 lub >5,5 lub <3,5 lub <3,0 mmol/L (pierwsze wystąpienie);

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z najnowszymi wynikami) - liczba zdarzeń; • odsetek chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 podczas trwania badania; • zmiana HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana skurczowego ciśnienia krwi w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; • zawał mięśnia sercowego (śmiertelny lub nie); • udar (śmiertelny lub nie) niezależnie od przyczyny; • jakość życia wg kwestionariuszy PGIC i PGIS; • jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L

KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; PGIC - *Patient Global Impression of Change*; PGIS - *Patient global impression of severity*; EQ-5D-5L - *EuroQol five-dimensional five-level questionnaire*; opisane w protokole badania

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

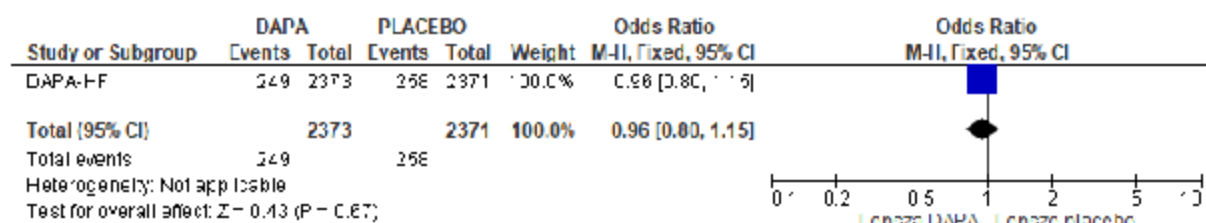
W badaniu DAPA-HF w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną 10,5% przerwało leczenie, a w grupie kontrolnej otrzymującej placebo - 10,9%. Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DAPA-HF (OR=0,96 [95%CI: 0,80; 1,15], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns).

Tab. 14. Liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu DAPA-HF.

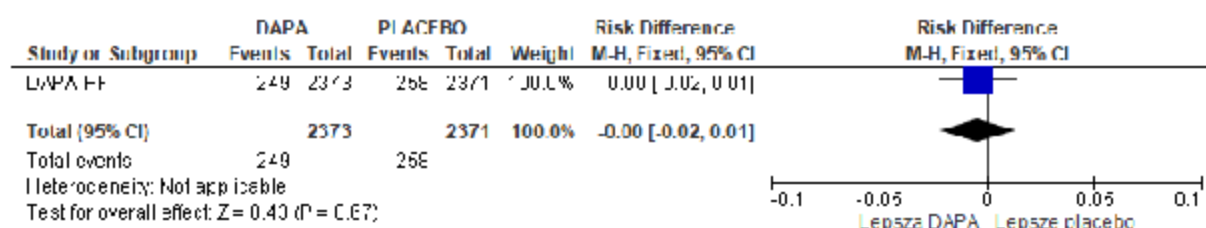
Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)
DAPA-HF		
DAPA	2 373*	249 (10,5)
PLA	2 371**	258 (10,9)

*5 chorych nie rozpoczęło leczenia DAPA; **3 chorych nie rozpoczęło leczenia.

Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DAPA-HF (OR).



Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DAPA-HF (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „dapagliflozin and heart failure”.

Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 21.01.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT03036124	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF)	Badania DAPA-HF włączone do przeglądu

Tab. 16. Wyniki przeglądu dostępnych na ClinicalTrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.01.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
EudraCT Number: 2016-003897-41	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	Badania DAPA-HF włączone do przeglądu

5 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-HF.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta prowadząca do leczenia dożylnego niewydolności serca) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej;
- hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF (złożony punkt końcowy);
- hospitalizacja z powodu HF;
- pilna wizyta z powodu HF;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy);
- zmiana jakości życia (w zakresie objawów) mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-TSS od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach;
- poprawa jakości życia (w zakresie objawów) mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-TSS o co najmniej 5/10/15 punktów;
- poprawa jakości życia (w zakresie funkcji fizycznych objawów - wynik kliniczny) mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-CSS o co najmniej 5/10/15 punktów;
- poprawa jakości życia (w zakresie funkcji fizycznych, objawów, jakości życia i funkcji społecznych - wynik całkowity) mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-OSS o co najmniej 5/10/15 punktów;
- pogorszenie jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ (KCCQ-TSS, KCCQ-CSS i KCCQ-OSS) o co najmniej 5 punktów;
- pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy): co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek;
- zgon niezależnie od przyczyny.

W analizie skuteczności nie uwzględniono parametrów chemicznych i hematologicznych ocenianych w badaniu DAPA-HF.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych 4 744 pacjentów poddanych randomizacji. W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w wybranych subpopulacjach chorych przedstawionych w publikacjach Martinez 2020 i Kosiborod 2020 włączonych do przeglądu.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji McMurray 2019a i Kosiborod 2020.

Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA (N=2 373)		PLA (N=2 371)	
	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF* lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, n (%)	386 (16,3)	11,6	502 (21,2)	15,6
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF, n (%)	237 (10,0)	7,1	326 (13,7)	10,1
Hospitalizacja HF, n (%)	231 (9,7)	6,9	318 (13,4)	9,8
Pilna wizyta HF, n (%)	10 (0,4)	0,3	23 (1,0)	0,7
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, n (%)	227 (9,6)	6,5	273 (11,5)	7,9
Drugorzędowe punkty końcowe				
Hospitalizacja HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, n (%)	382 (16,1)	11,4	495 (15,3)	15,3
Łączna liczba hospitalizacji (pierwsza i kolejne) z powodu niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych	567, w tym 340 hospitalizacji i 227 zgonów		742, w tym 469 hospitalizacji i 273 zgonów	
Złożony punkt końcowy - pogorszenie czynności nerek***, n (%)	28 (1,2)	0,8	39 (1,6)	1,2
Zgon niezależnie od przyczyny, n (%)	276 (11,6)	0,9	329 (13,9)	9,5
Jakość życia - objawy (KCCQ TSS; określa ilościowo częstotliwość i nasilenie objawów)				
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach, średnia (SD)	6,1 (18,6)	-	3,3 (19,2)	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 5 punktów**, %	58,3 [^]	-	50,9 [^]	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 10 punktów**, %	54,5 [^]	-	47,6 [^]	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 15 punktów**, %	54,0 [^]	-	48,2 [^]	-

Punkt końcowy	DAPA (N=2 373)		PLA (N=2 371)	
	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat
Znaczne pogorszenie jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ, %	25,3 [^]	-	32,9 [^]	-
Jakość życia - wynik kliniczny (KCCQ CSS; obejmuje funkcje fizyczne i objawy)				
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 5 punktów ^{**} , %	55,3 [^]	-	44,8 [^]	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 10 punktów ^{**} , %	49,6 [^]	-	40,9 [^]	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 15 punktów ^{**} , %	47,0 [^]	-	41,0 [^]	-
Znaczne pogorszenie jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ, %	25,2 [^]	-	31,4 [^]	-
Jakość życia - wynik całkowity (KCCQ OSS; objawy, funkcje fizyczne, jakość życia i funkcje społeczne)				
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 5 punktów ^{**} , %	53,3 [^]	-	46,6 [^]	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 10 punktów ^{**} , %	46,8 [^]	-	38,9 [^]	-
Poprawa jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ o co najmniej 15 punktów ^{**} , %	43,9 [^]	-	37,8	-
Znaczne pogorszenie jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ, %	24,5 [^]	-	31,0 [^]	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); KCCQ - kwestionariusz specyficzny dla HF; *nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta prowadząca do leczenia dożylnego niewydolności serca; **5 punktów - minimalna istotna różnica; *** pogorszenie czynności nerek: co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek; liczby chorych obliczono na podstawie odpowiednich procentów podanych w publikacji McMurray 2019a; [^]przedstawiono tylko odsetki chorych, ponieważ w publikacji Kosiborod 2020 nie podano liczby chorych w poszczególnych ramionach, u których oceniano jakość życia po 8 miesiącach (podano łączną liczbę chorych w obu grupach).

5.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

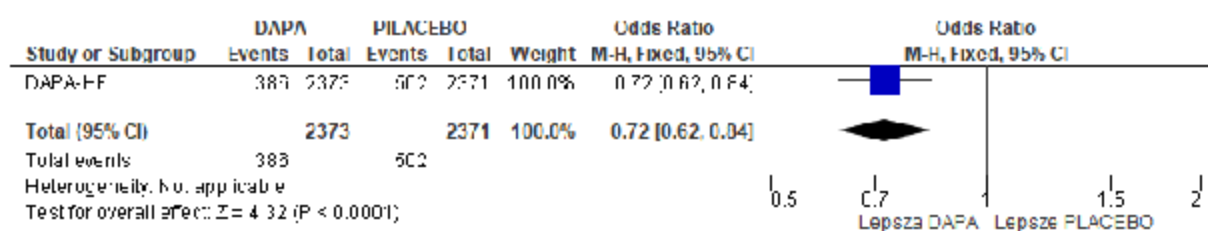
Analiza skuteczności wykazała 26% zmniejszenie w grupie DAPA ryzyka występowania pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowanego jako hospitalizacja lub pilna wizyta prowadząca do leczenia dożylnego niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,85], $p<0,001$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,84], $p<0,0001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], $p<0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 15; 38];).

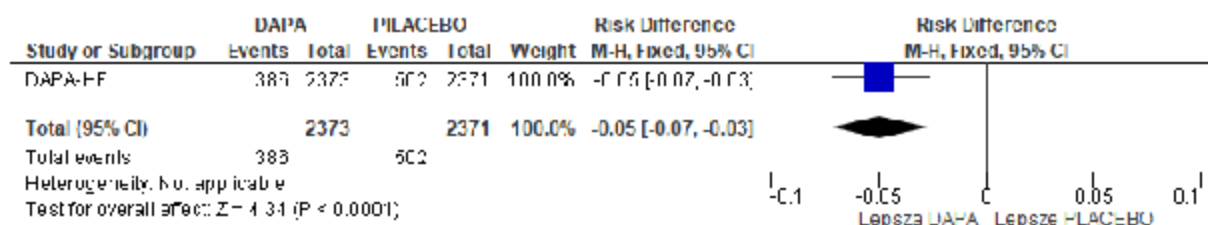
Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	2373/ 2371	0,74 [0,65; 0,85] $p<0,001$	0,72 [0,62; 0,84]	$p<0,001$	-0,05 [-0,07; -0,03]	$p<0,001$	21 [15; 38]

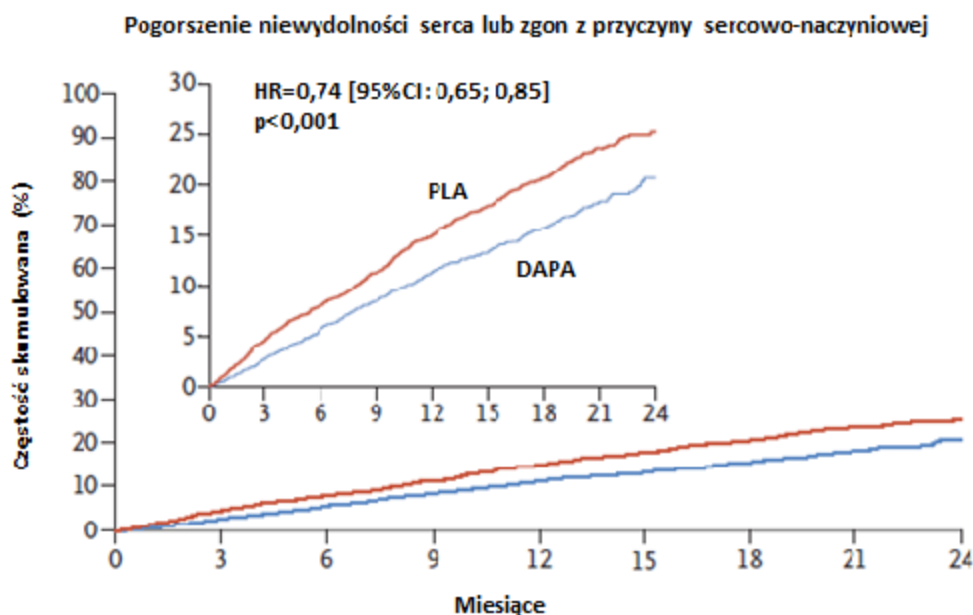
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).



Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).

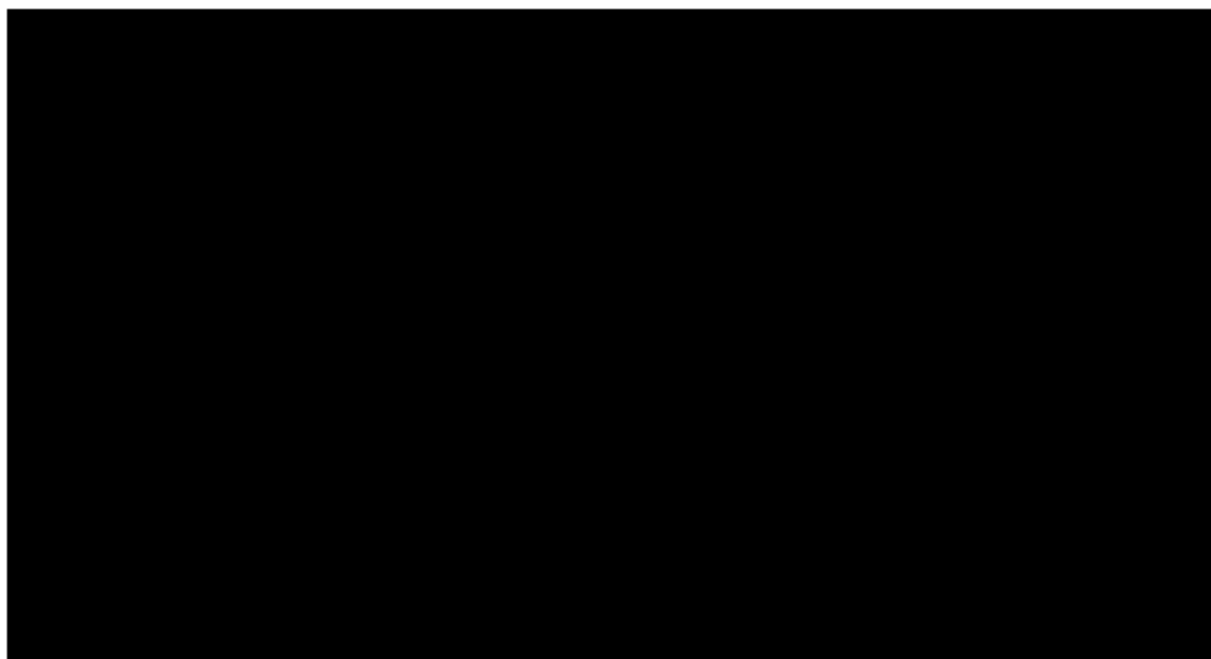


Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).



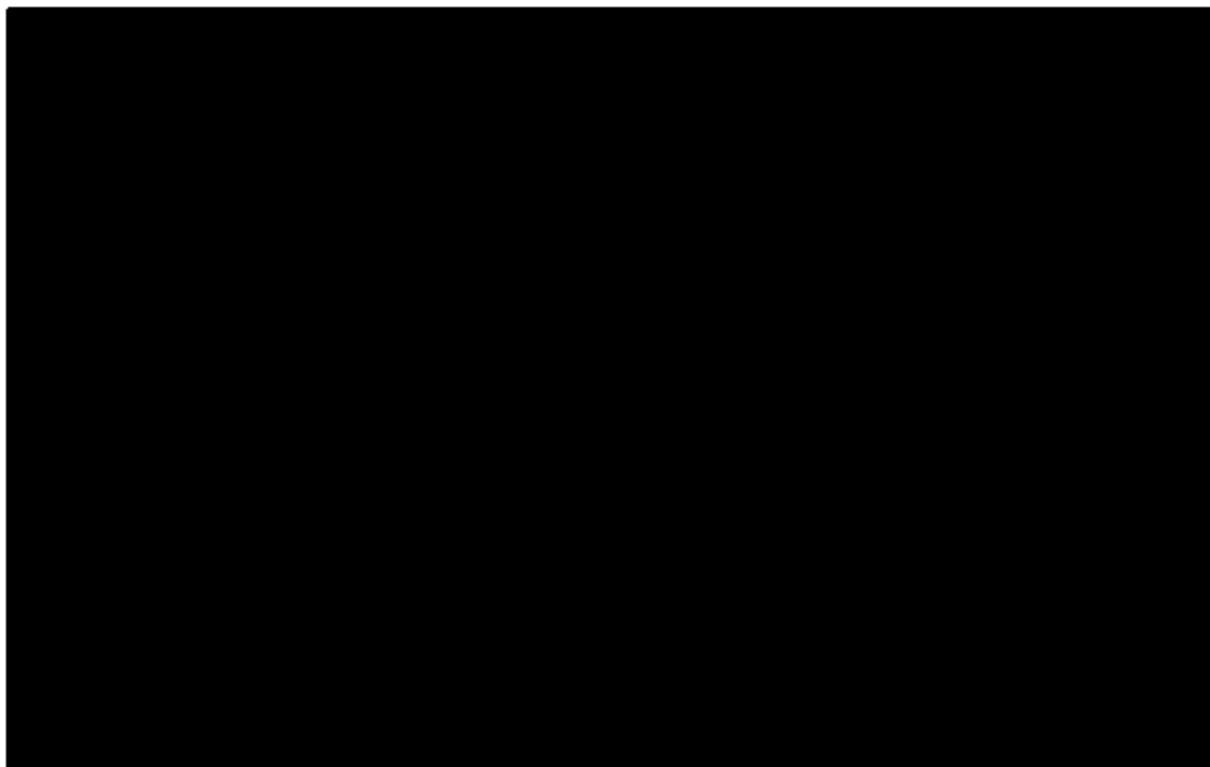
Warto zaznaczyć, że efekt leczenia dapagliflozyną u chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w zakresie pogorszenia HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej można było obserwować już w początkowych etapach leczenia (dane AstraZeneca).

Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - zmiana współczynnika ryzyka w zależności od czasu, cz. 1 (dane AstraZeneca).



Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie DAPA w porównaniu do placebo obserwowano już [REDACTED] (dane AstraZeneca).

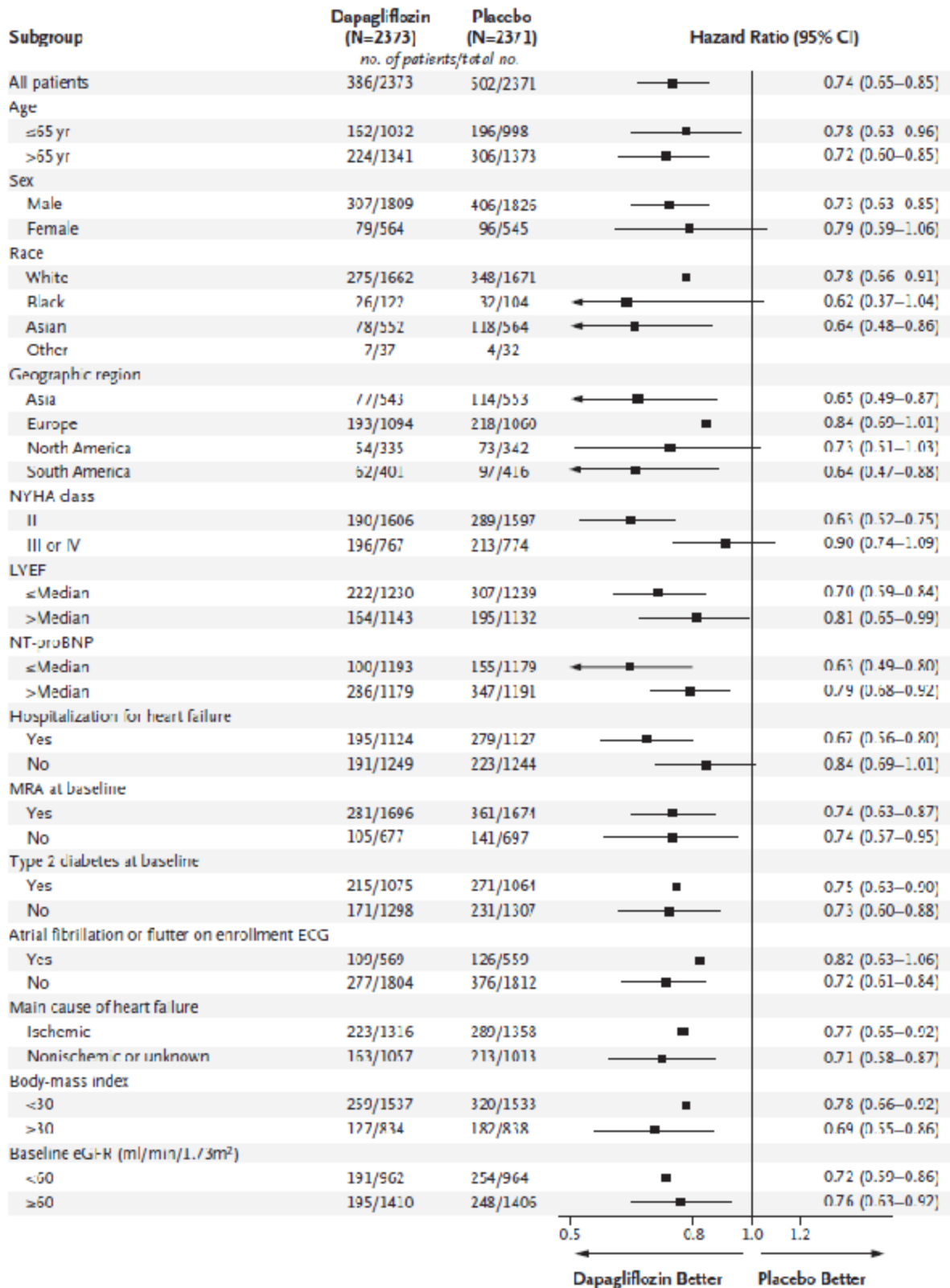
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym było pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - zmiana współczynnika ryzyka w zależności od czasu, cz. 2 (dane AstraZeneca).



W badaniu DAPA-HF przeprowadzono ocenę pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej również w podgrupach chorych w zależności od m. in. klasy NYHA (II, III lub IV), LVEF (\leq mediana, $>$ mediana), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie) czy hospitalizacji z powodu HF (tak, nie) (patrz wykres poniżej).

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 wykazały również pozytywny wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy u chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast zgodnie z wynikami badania DAPA-HF, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z niewydolnością serca nie miało znacznego (różnica 2% w wartości redukcji ryzyka) wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Rys. 9. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, analiza podgrup - badanie DAPA-HF (HR) (McMurray 2019a).



Pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analizy liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	RR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	11,6	15,6	-0,04 (0,05) [-0,14; 0,06]	p=ns	0,74 (0,39) [0,35; 1,59]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

5.2 Zgon niezależnie od przyczyny

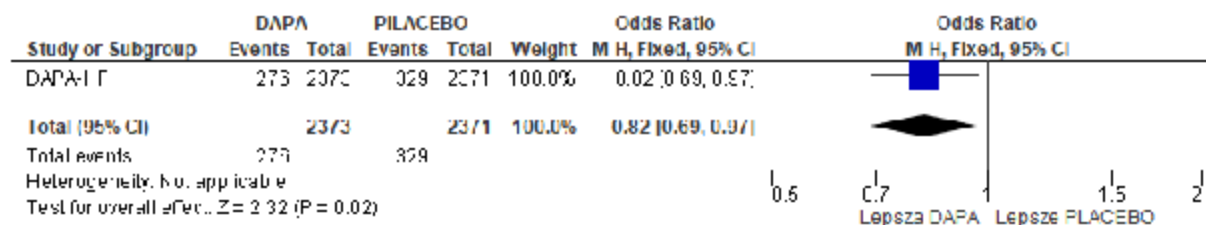
Analiza skuteczności wykazała 17% zmniejszenie w grupie DAPA ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], p<0,05).

Występowanie zgonu niezależnie od przyczyny raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,82 [95%CI: 0,69; 0,97], p=0,02; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], p=0,02; NNT_{18,2 mies.}=45 [95%CI: 25; 288]).

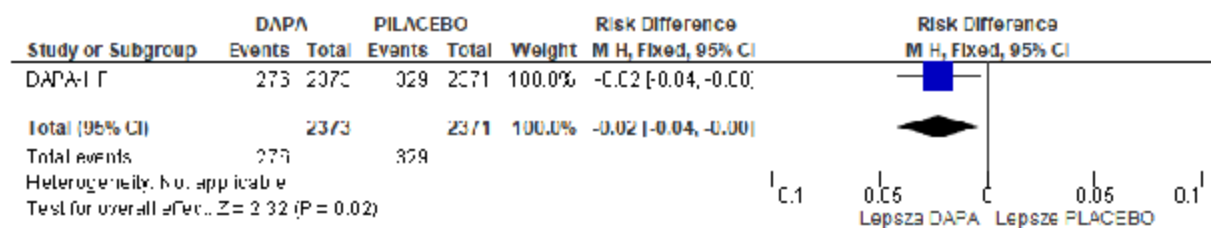
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon niezależnie od przyczyny	2373/2371	0,83 [0,71; 0,97] p<0,05	0,82 [0,69; 0,97]	p=0,02	-0,02 [-0,04; -0,004]	p=0,02	45 [25; 288]

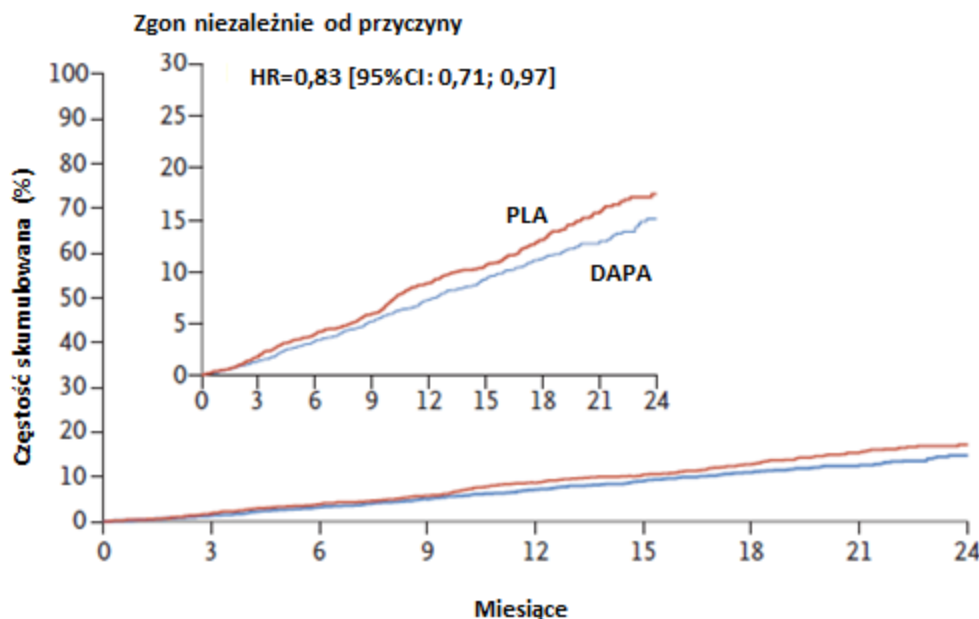
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).



Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).



Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR).



Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej zgonów niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon niezależnie od przyczyny	7,9	9,5	-0,02 (0,04) [-0,10; 0,07]	p=ns	0,83 (0,48) [0,32; 2,14]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

5.3 Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF

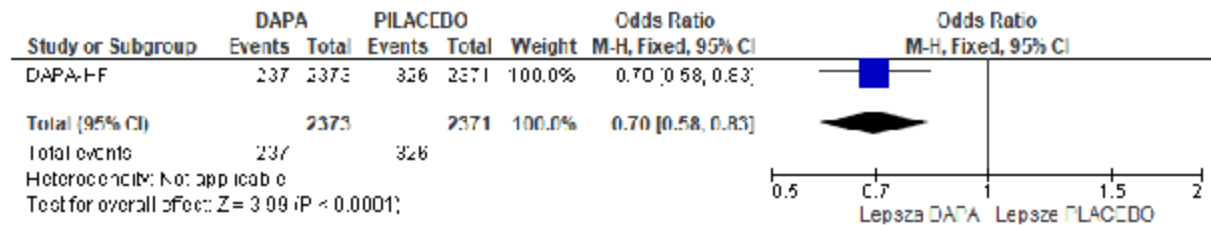
Analiza skuteczności wykazała 30% zmniejszenie w grupie DAPA ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p < 0,05$).

Występowanie hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83], $p < 0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], $p < 0,0001$; $NNT_{18,2 \text{ mies.}} = 27$ [95%CI: 18; 52]).

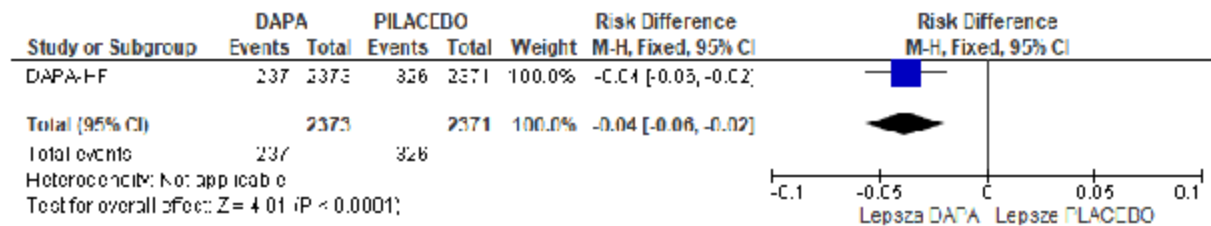
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF	2373/2371	0,70 [0,59; 0,83] $p < 0,05$	0,70 [0,58; 0,83]	$p < 0,001$	-0,04 [-0,06; -0,02]	$p < 0,001$	27 [18; 52]

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (OR).



Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (RD).



Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej hospitalizacji z powodu HF lub pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF - analizy liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	RR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF	7,1	10,1	-0,03 (0,04) [-0,11; 0,05]	p=ns	0,70 (0,49) [0,27; 1,84]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

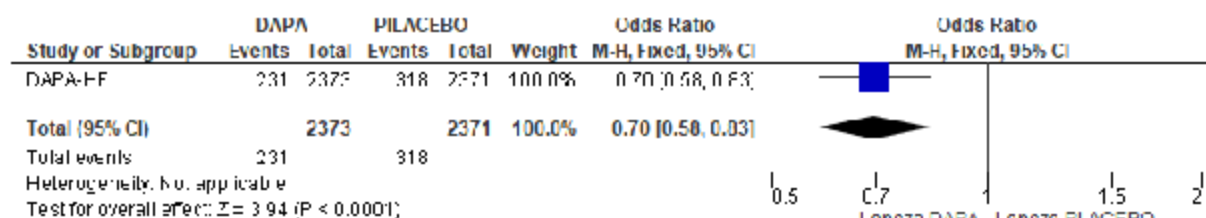
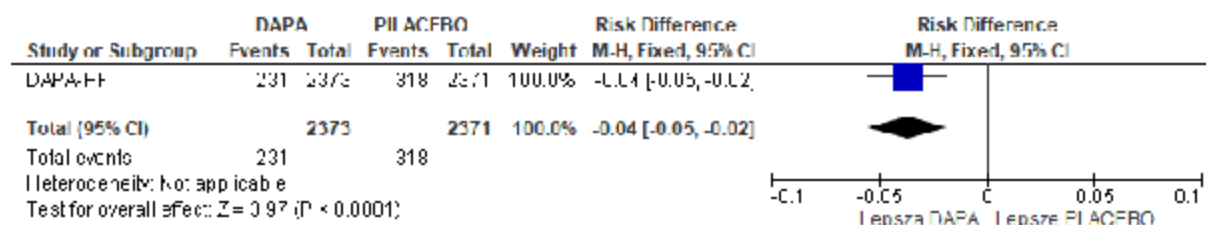
5.4 Hospitalizacja HF

Analiza skuteczności wykazała 30% zmniejszenie w grupie DAPA ryzyka hospitalizacji z powodu HF (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p < 0,05$).

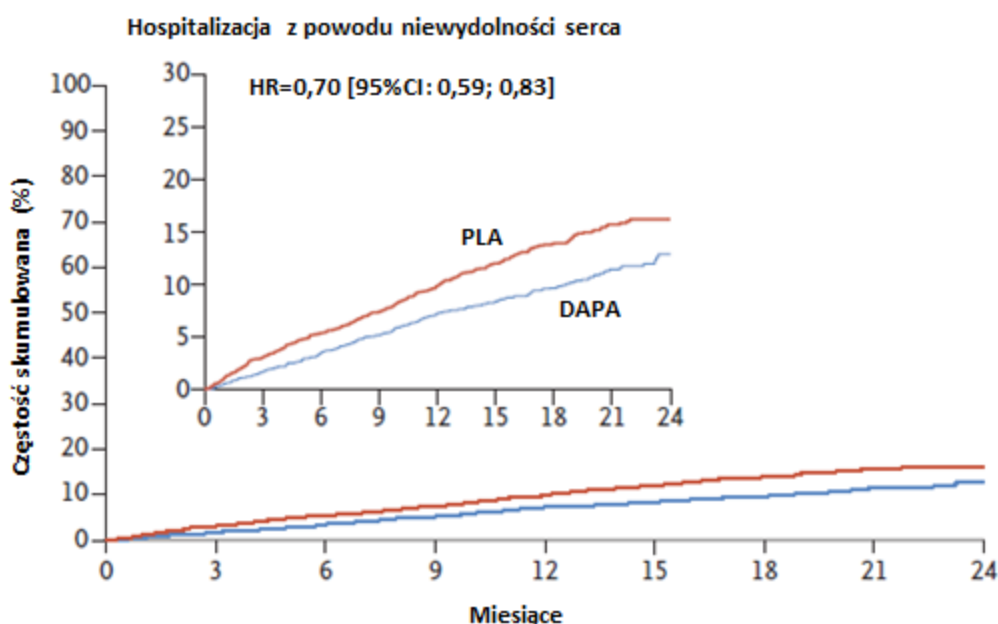
Występowanie hospitalizacji z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83], $p < 0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,05; -0,02], $p < 0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=28 [95%CI: 19; 54]).

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hospitalizacja HF	2373/ 2371	0,70 [0,59; 0,83] $p < 0,05$	0,70 [0,58; 0,83]	$p < 0,001$	-0,04 [-0,05; -0,02]	$p < 0,001$	28 [19; 54]

Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (OR).**Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (RD).**

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (HR).



Hospitalizacja z powodu HF- analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej hospitalizacji z powodu HF na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF- analizy liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLAC EBO				
Hospitalizacja HF	6,9	9,8	-0,03 (0,04) [-0,11; 0,05]	p=ns	0,70 (0,50) [0,27; 1,86]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

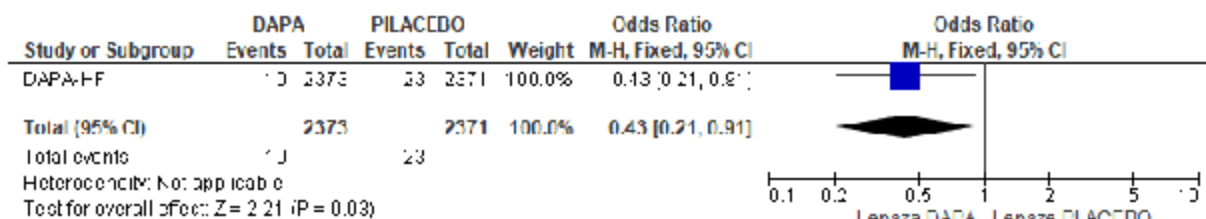
5.5 Pilna wizyta HF

Występowanie pilnej wizyty z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,43 [95%CI: 0,21; 0,91], p=0,03; RD=-0,005 [9%CI: -0,01; -0,001], p=0,02; NNT=183 [95%CI: 98; 1 320]).

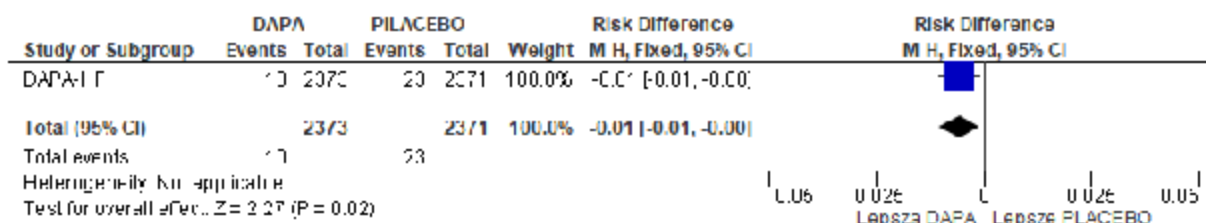
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pilna wizyta HF	2373/ 2371	0,43 [0,21; 0,91]	p=0,03	-0,005 [-0,01; -0,001]	p=0,02	183 [98; 1 320]

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (OR).



Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (RD).



Pilna wizyta z powodu HF- analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		RD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Pilna wizyta HF	0,3	0,7	0,004 [0,01] [-0,02; 0,02]	p=ns	0,43 [2,18] [0,01; 30,87]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

5.6 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

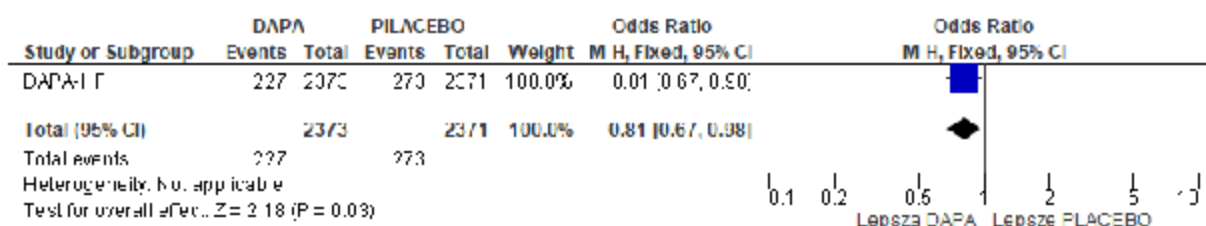
Analiza skuteczności wykazała 18% zmniejszenie w grupie DAPA ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,82 [95%CI:0,69; 0,98], p<0,05).

Występowanie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,81 [95%CI: 0,67; 0,98], p=0,03; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,002], p=0,03; NNT_{8,2 mies.}=52 [95%CI: 28; 497]).

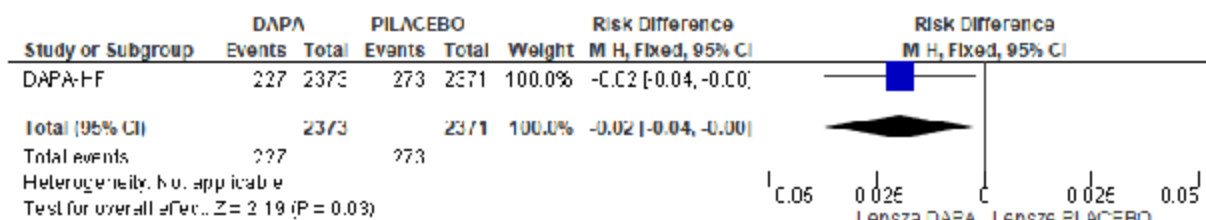
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	2373/2371	0,82 [0,69; 0,98] p<0,05	0,81 [0,67; 0,98]	p=0,03	-0,02 [-0,04; -0,002]	p=0,03	52 [28; 497]

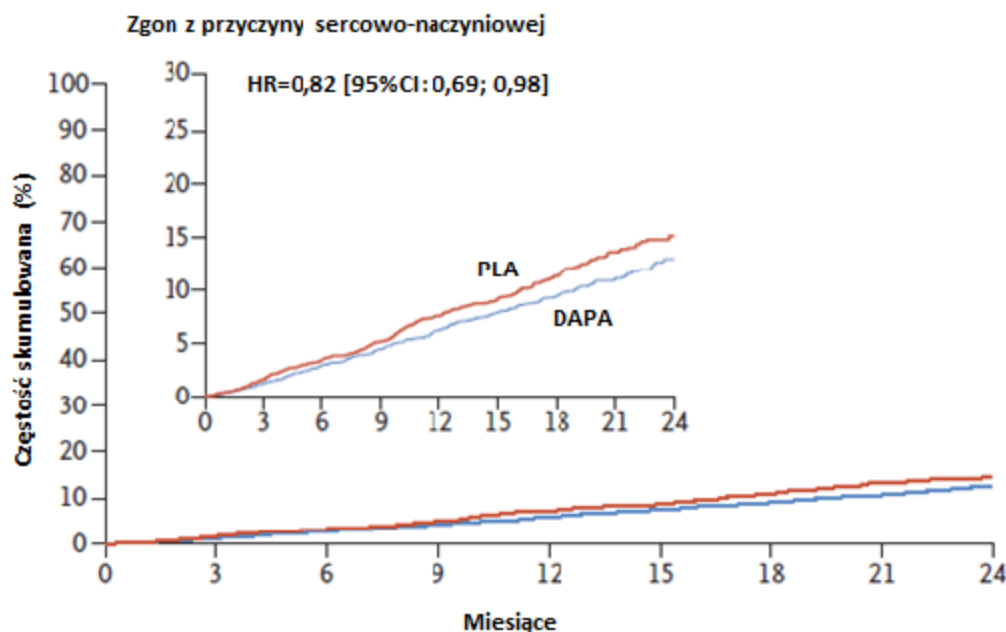
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).



Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).



Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).



Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej- analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	6,5	7,9	-0,01 (0,04) [-0,09; 0,06]	p=ns	0,82 (0,53) [0,29; 2,32]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

5.7 Hospitalizacja HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

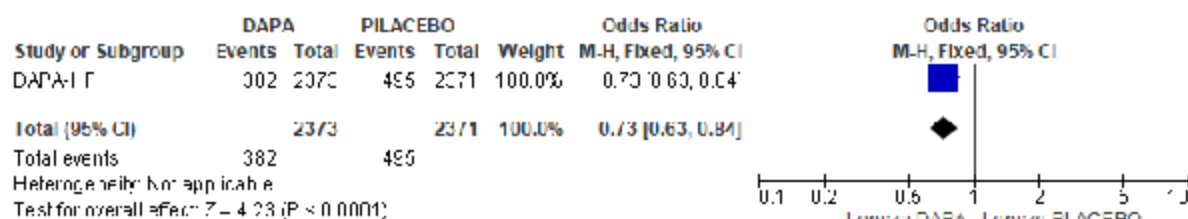
Analiza skuteczności wykazała 25% zmniejszenie w grupie DAPA ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,75 [95%CI: 0,65; 0,85], p<0,05).

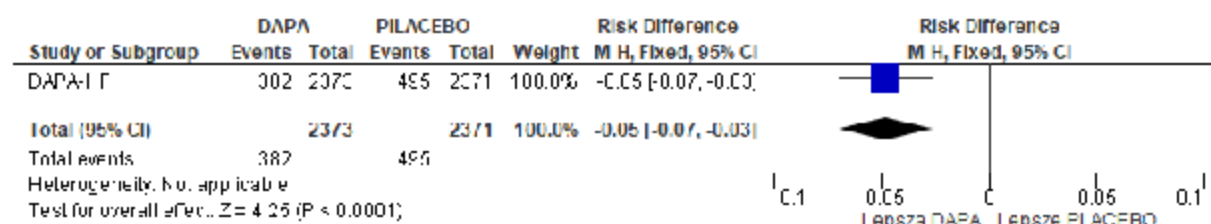
Występowanie hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż HF (OR=0,73 [95%CI:0,63; 0,84], p<0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], p<0,001; NNT_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 15; 39]).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hospitalizacja HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	2373/2371	0,75 [0,65; 0,85] p<0,05	0,73 [0,63; 0,84]	p<0,001	-0,05 [-0,07; -0,03]	p<0,001	21 [15; 39]

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).



Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).**Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej- analiza liczby zdarzeń**

W ramieniu DAPA obserwowano mniej hospitalizacji z powodu HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej- analizy liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	RR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Hospitalizacja HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	11,4	15,3	-0,04 (0,05) [-0,14; 0,06]	p=ns	0,75 (0,39) [0,35; 1,60]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

5.8 Jakość życia wg kwestionariusza KCCQ

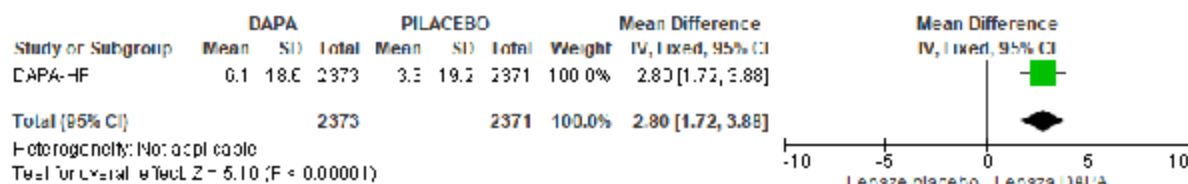
Kwestionariusz KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) to 23-elementowy kwestionariusz do oceny stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością serca, który pozwala na ilościowe przedstawienie istotnych parametrów. Kwestionariusz składa się z następujących domen: ograniczenia fizyczne, objawy (częstość, nasilenie oraz zmiany w czasie), wiedza na temat objawów niewydolności serca i umiejętności radzenia sobie z nimi, jakość życia oraz ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym. Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta. Punkty są sumowane, uśredniane oraz przedstawiane na 200-stopniowej skali (0-100). Wyższy wynik reprezentuje lepszy wynik, tj. mniej objawów i ograniczeń fizycznych związanych z HF. Zmiana wyniku w czasie o 5 punktów uznawana jest za zmianę istotną klinicznie (Green 2000, McMurray 2019a, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Entresto 2016).

5.8.1 Zmiana jakości życia (w zakresie objawów) od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach

Stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach (MD=2,80 [95%CI: 1,72; 3,88], p<0,0001).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-TSS od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2373/2371	2,80 [1,72; 3,88]	p<0,0001

Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach (MD).

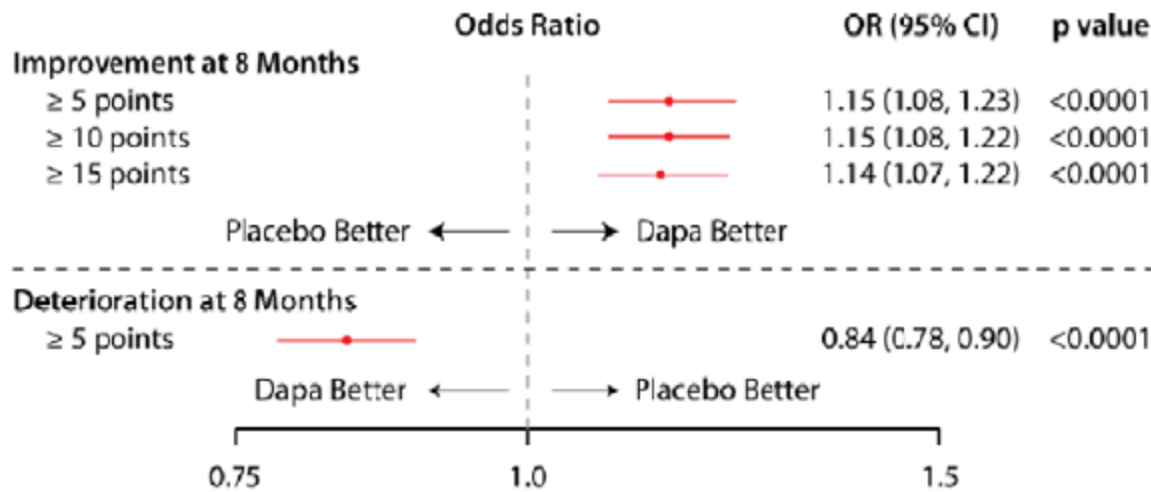
5.8.2 Jakość życia - objawy

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo ($OR_1=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,23], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=14$ [95%CI: 10; 23]; $OR_2=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=15$ [95%CI: 11; 25]; $OR_3=1,14$ [95%CI: 1,07; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=18$ [95%CI: 12; 35]). Analiza skuteczności wykazała również istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo ($OR=0,84$ [95%CI: 0,78; 0,90], $p<0,0001$).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - objawy.

Punkt końcowy	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa jakości życia o co najmniej 5 punktów	1,15 [1,08; 1,23]	p<0,0001	14 [10; 23]
Poprawa jakości życia o co najmniej 10 punktów	1,15 [1,08; 1,22]	p<0,0001	15 [11; 25]
Poprawa jakości życia o co najmniej 15 punktów	1,14 [1,07; 1,22]	p<0,0001	18 [12; 35]
Pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 punktów	0,84 [0,78; 0,90]	p<0,0001	na

Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - objawy (OR) (Kosiborod 2020).



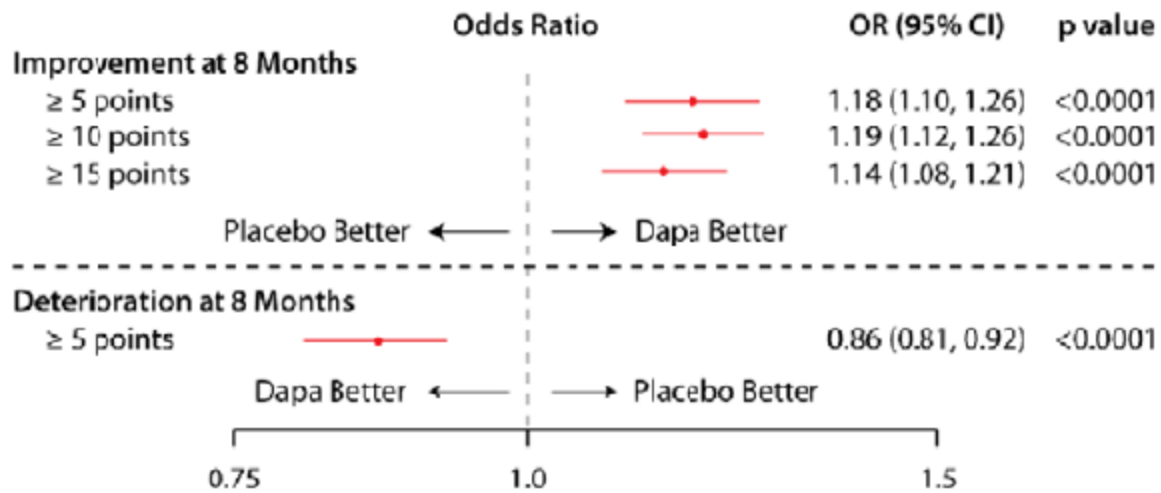
5.8.3 Jakość życia - wynik kliniczny

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo ($OR_1=1,18$ [95%CI: 1,10; 1,26], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=12$ [95%CI: 9; 18]; $OR_2=1,19$ [95%CI: 1,12; 1,26], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=12$ [95%CI: 9; 17]; $OR_3=1,14$ [95%CI: 1,08; 1,21], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=17$ [95%CI: 12; 31]). Analiza skuteczności wykazała również istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo ($OR=0,86$ [95%CI: 0,81; 0,92], $p<0,0001$).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik kliniczny.

Punkt końcowy	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa jakości życia o co najmniej 5 punktów	1,18 [1,10; 1,26]	$p<0,0001$	12 [9; 18]
Poprawa jakości życia o co najmniej 10 punktów	1,19 [1,12; 1,26]	$p<0,0001$	12 [9; 17]
Poprawa jakości życia o co najmniej 15 punktów	1,14 [1,08; 1,21]	$p<0,0001$	17 [12; 31]
Pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 punktów	0,86 [0,81; 0,92]	$p<0,0001$	na

Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik kliniczny (OR) (Kosiborod 2020).



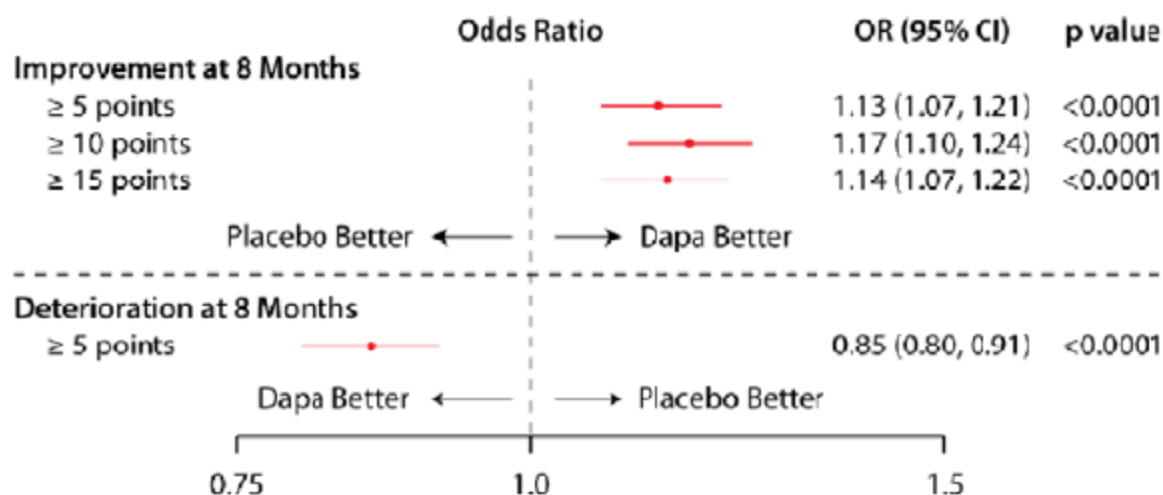
5.8.4 Jakość życia - wynik całkowity

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo ($OR_1=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,23], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=14$ [95%CI: 10; 23]; $OR_2=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=15$ [95%CI: 11; 25]; $OR_3=1,14$ [95%CI: 1,07; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=18$ [95%CI: 12; 35]). Analiza skuteczności wykazała również istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo ($OR=0,84$ [95%CI: 0,78; 0,90], $p<0,0001$).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik całkowity.

Punkt końcowy	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa jakości życia o co najmniej 5 punktów	1,13 [1,07; 1,21]	$p<0,0001$	15 [11; 26]
Poprawa jakości życia o co najmniej 10 punktów	1,17 [1,10; 1,24]	$p<0,0001$	13 [10; 20]
Poprawa jakości życia o co najmniej 15 punktów	1,14 [1,07; 1,22]	$p<0,0001$	17 [12; 32]
Pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 punktów	0,85 [0,80; 0,91]	$p<0,0001$	na

Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik całkowity (OR) (Kosiborod 2020).



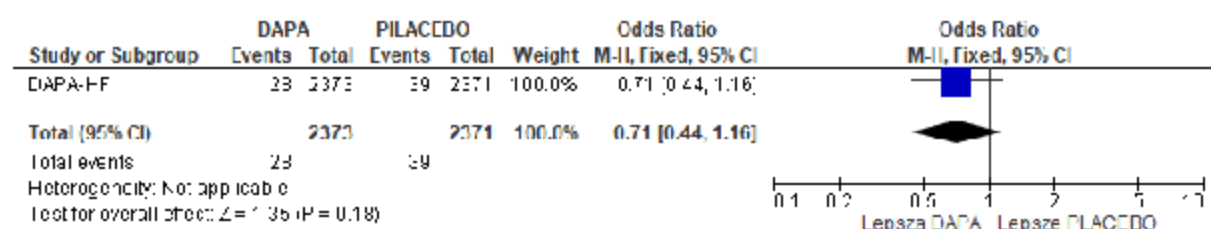
5.9 Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy)

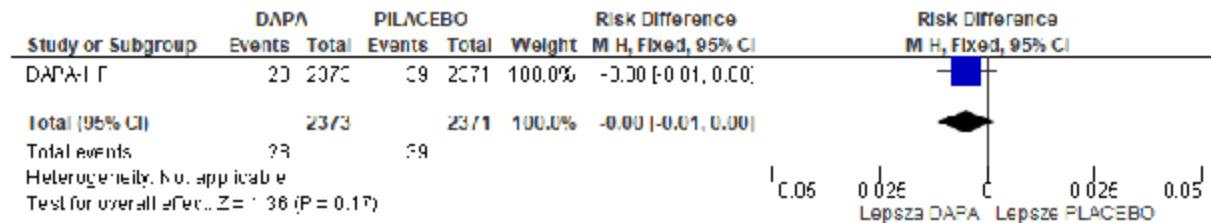
Występowanie pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jak co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano z mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy)	2373/2371	0,71 [0,44; 1,16]	p=ns	-0,005 [-0,01; 0,002]	p=ns	na

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (OR).



Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (RD).**Pogorszenie czynności nerek- analiza liczby zdarzeń**

W ramieniu DAPA obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia czynności nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek- analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy)	0,8	1,2	-0,004 (0,01) [-0,03; 0,02]	p=ns	0,67 (1,44) [0,04; 11,29]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalny

6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-HF.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane (raportowane w czasie leczeni i w czasie trwania badania),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki,
- ciężkie zdarzenia niepożądane (raportowane w czasie trwania badania) w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych 4 736 pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji McMurray 2019a (i załącznika do tej publikacji).

Tab. 38. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 368)	PLACEBO (N=2 368)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	111 (4,7)	116 (4,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki, n (%)	284 (12,0)	349 (14,7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%)	43 (1,8)	25 (1,1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	244 (10,3)	198 (8,4)
Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia*, n (%)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	227 (9,6)	250 (10,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia prowadzące do zgonu)	846 (35,7)	951 (40,2)
Cukrzycowa kwasica ketonowa (określona lub prawdopodobna)	3 (0,1)	0
Zdarzenie hipoglikemiczne	4 (0,2)	4 (0,2)
Zmniejszenie objętości płynów (zdarzenie lub objawy)	170 (7,2)	153 (6,5)
Złamania	48 (2,0)	47 (2,0)
Zdarzenia nerkowe	141 (6,0)	158 (6,7)
Amputacje	11 (0,5)	11 (0,5)

Punkt końcowy	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 368)	PLACEBO (N=2 368)
Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania**, n (%)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	286 (12,1)	333 (14,1)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia prowadzące do zgonu)	895 (37,8)	994 (42,0)
Cukrzycowa kwasica ketonowa (określona lub prawdopodobna)	3 (0,1)	0
Zdarzenie hipoglikemiczne	4 (0,2)	4 (0,2)
Zmniejszenie objętości płynów (zdarzenie lub objawy)	178 (7,5)	162 (6,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów	29 (1,2)	40 (1,7)
Złamania	49 (2,1)	50 (2,1)
Zdarzenia nerkowe	153 (6,5)	170 (7,2)
Ciężkie zdarzenia nerkowe	38 (1,6)	65 (2,7)
Amputacje	13 (0,5)	12 (0,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania** w podziale ze względu na kategorie wg MeDRA***, n (%) ^		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	185 (7,8)	199 (8,4)
Zapalenie płuc	76 (3,2)	82 (3,5)
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	55 (2,3)	52 (2,2)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	9 (0,4)	16 (0,7)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 (<0,1))	0
Zaburzenia endokrynologiczne	2 (0,1)	2 (0,1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44 (1,9)	43 (1,8)
Zaburzenia psychiczne	5 (0,2)	7 (0,3)
Zaburzenia układu nerwowego	81 (3,4)	87 (3,7)
Udar niedokrwienny	24 (1,0)	26 (1,1)
Zaburzenia oka	8 (0,3)	13 (0,5)
Zaburzenia ucha i błędnika	2 (0,1)	5 (0,2)
Zaburzenia serca	520 (22,0)	634 (26,8)
Niewydolność serca	262 (11,1)	351 (14,8)
Zastoinowa niewydolność serca	65 (2,7)	70 (3,0)
Ostra niewydolność serca	42 (1,8)	59 (2,5)
Ostry zawał mięśnia sercowego	37 (1,6)	38 (1,6)
Częstoskurcz komorowy	34 (1,4)	54 (2,3)
Przewlekła niewydolność serca	27 (1,1)	33 (1,4)
Migotanie przedsionków	26 (1,1)	39 (1,6)
Niestabilna dławica piersiowa	21 (0,9)	30 (1,3)
Zaburzenia naczyniowe	47 (2,0)	60 (2,5)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	57 (2,4)	88 (3,7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	65 (2,7)	65 (2,7)

Punkt końcowy	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 368)	PLACEBO (N=2 368)
Zaburzenia wątroby	21 (0,9)	23 (1,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	11 (0,5)	8 (0,3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	28 (1,2)	32 (1,4)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	54 (2,3)	82 (3,5)
Ostre uszkodzenie nerek	23 (1,0)	46 (1,9)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7 (0,3)	9 (0,4)
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	102 (4,3)	115 (4,9)
Zgon	48 (2,0)	48 (2,0)
Nieprawidłowe wyniki badań	10 (0,4)	11 (0,5)
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	52 (2,2)	44 (1,9)
Problemy związane z produktem	2 (0,1)	7 (0,3)

Zdarzenia niepożądane nieuwzględnione w publikacji przedstawiono na podstawie załącznika do badania. *w czasie leczenia - uwzględniono ZN raportowane od początku badania lub po pierwszej dawce do momentu upływu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku; **w czasie trwania badania - uwzględniono ZN raportowane od początku badania lub po pierwszej dawce do końca badania; ***MedDRA - międzynarodowa klasyfikacja układów i narządów; ^przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup.

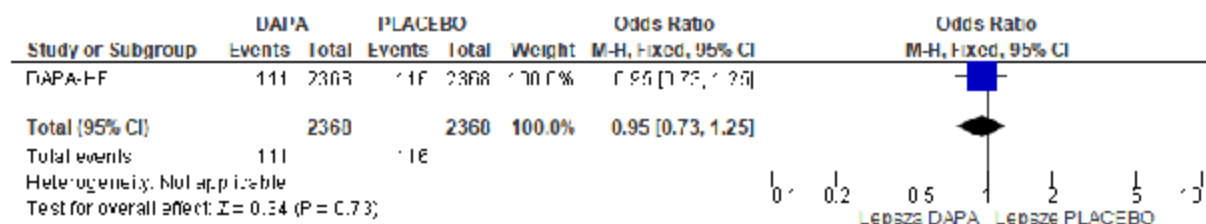
6.1 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

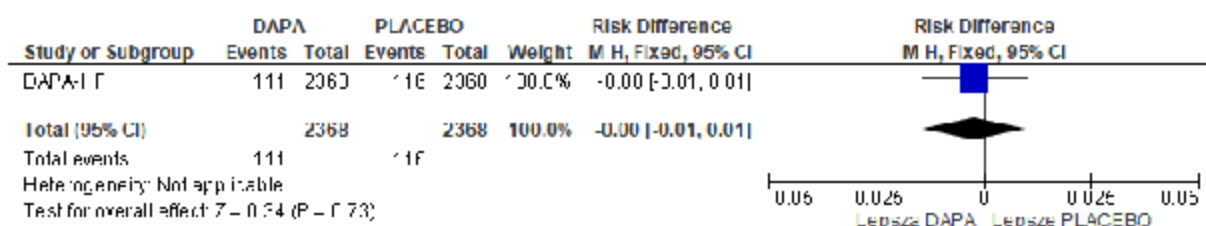
Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w obu grupach badania DAPA-HF (OR=0,95 [95%CI: 0,73; 1,25], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. 6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DAPA-HF	2 368/ 2 368	0,95 [0,73; 1,25]	p=ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	p=ns	na

Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).

6.2 Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia

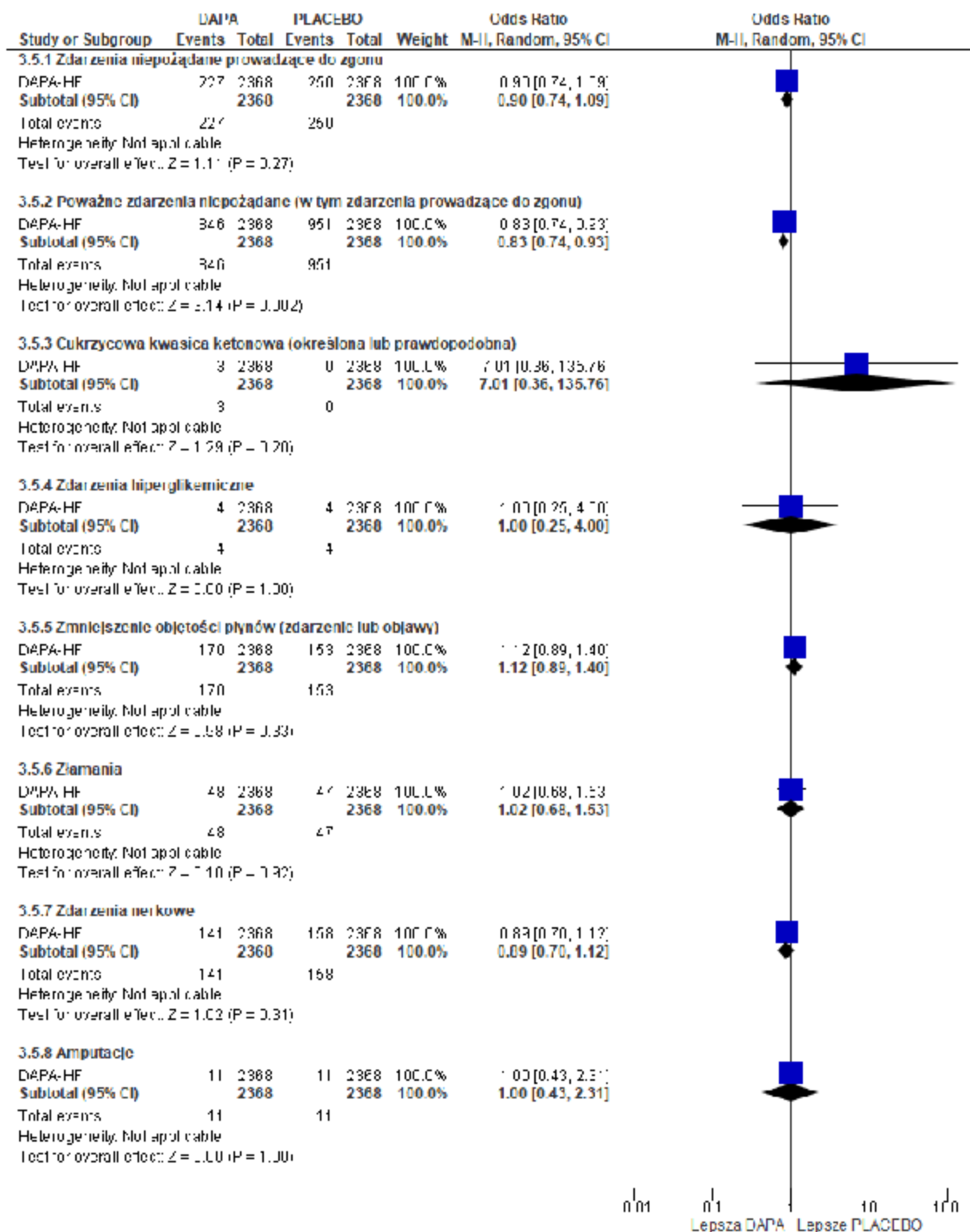
Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia w obu grupach z wyjątkiem:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń prowadzących do zgonu) - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,93], $p=0,002$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=na).

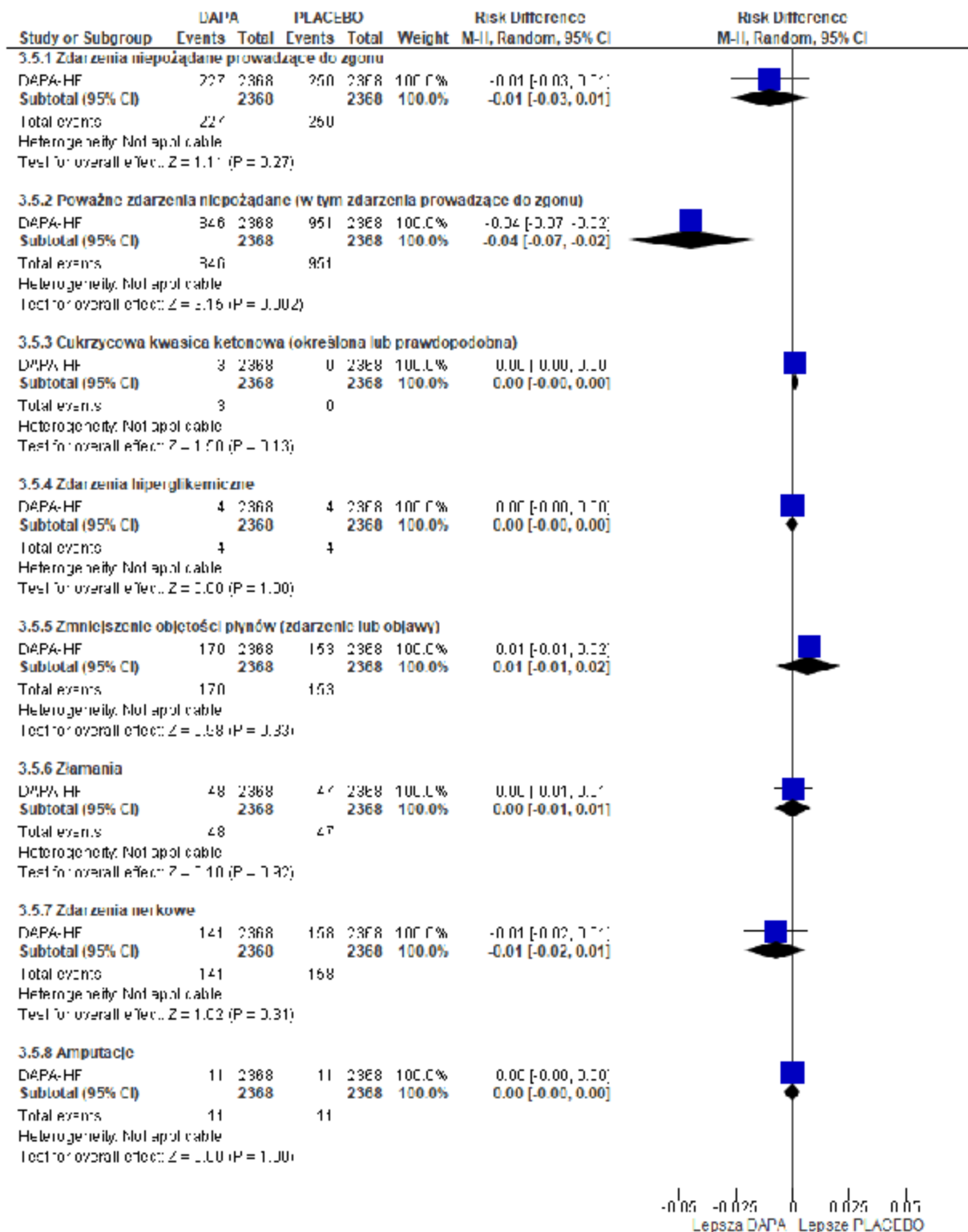
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	2 368/ 2 368	0,90 [0,74; 1,09]	$p=ns$	-0,01 [-0,03; 0,01]	$p=ns$	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia prowadzące do zgonu)	2 368/ 2 368	0,83 [0,74; 0,93]	$p=0,002$	-0,04 [-0,07; -0,02]	$p=0,002$	na
Cukrzycowa kwasica ketonowa (określona lub prawdopodobna)	2 368/ 2 368	7,01 [0,36; 135,75]	$p=ns$	0,001 [-0,0004; 0,003]	$p=ns$	na
Zdarzenie hipoglikemiczne	2 368/ 2 368	1,00 [0,25; 4,00]	$p=ns$	0,00 [-0,002; 0,002]	$p=ns$	na
Zmniejszenie objętości płynów (zdarzenie lub objawy)	2 368/ 2 368	1,12 [0,89; 1,40]	$p=ns$	0,01 [-0,01; 0,02]	$p=ns$	na
Złamania	2 368/ 2 368	1,02 [0,68; 1,53]	$p=ns$	0,0004 [-0,01; 0,01]	$p=ns$	na
Zdarzenia nerkowe	2 368/ 2 368	0,89 [0,70; 1,12]	$p=ns$	-0,01 [-0,02; 0,01]	$p=ns$	na
Amputacje	2 368/ 2 368	1,00 [0,43; 2,31]	$p=ns$	0,00 [-0,39; 0,39]	$p=ns$	na

Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (OR).



Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (RD).



6.3 Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania w obu grupach z wyjątkiem:

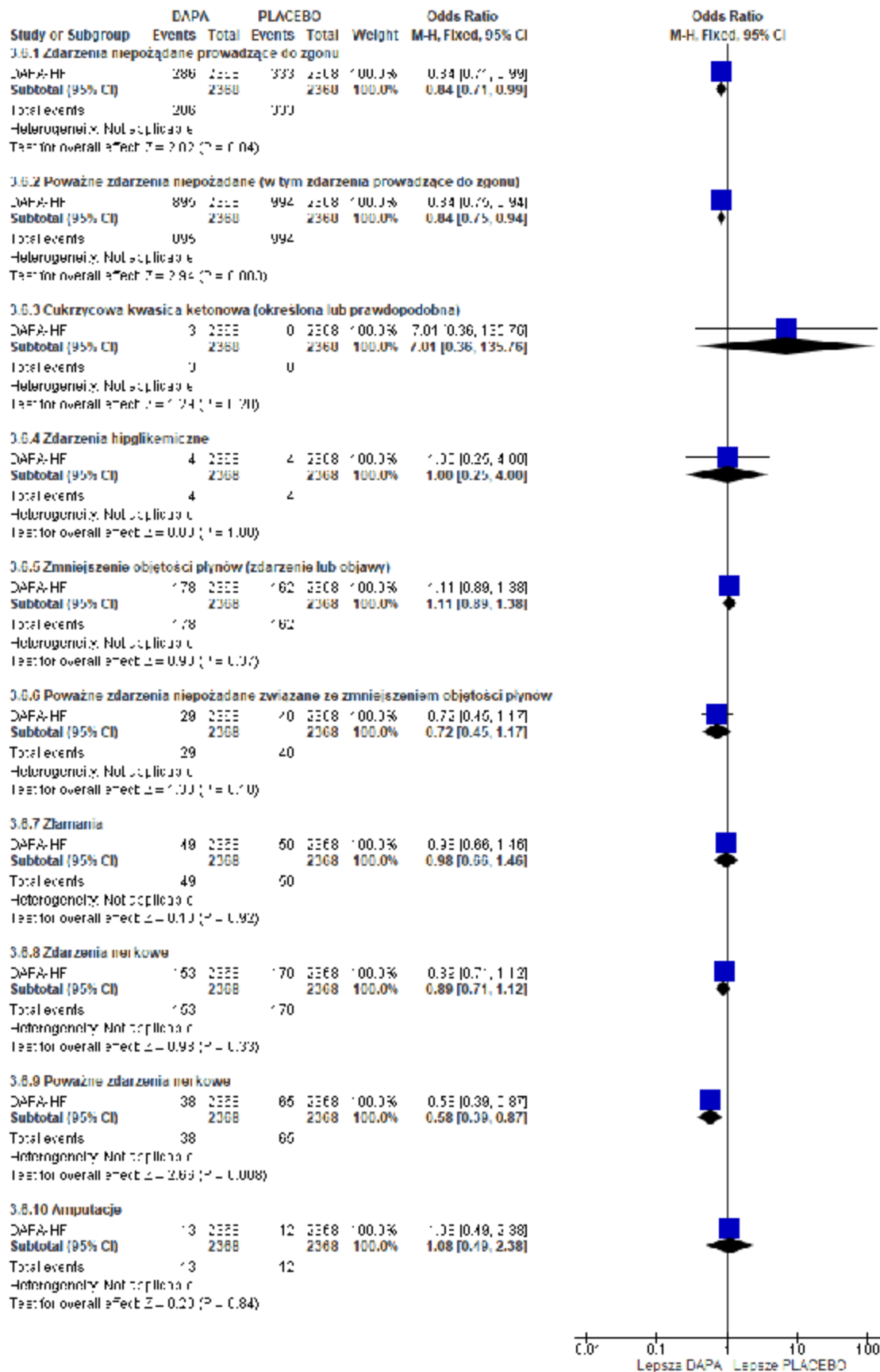
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,84 [95%CI: 0,71; 0,99], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,001], p=0,04; NNH_{18,2 mies.}=na),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń prowadzących do zgonu) - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,84 [95%CI: 0,75; 0,94], p=0,003; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,03; NNH_{18,2 mies.}=na),
- ciężkich zdarzeń nerkowych - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,58 [95%CI: 0,39; 0,87], p=0,008; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,007; NNH_{8,2 mies.}=na).

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania.

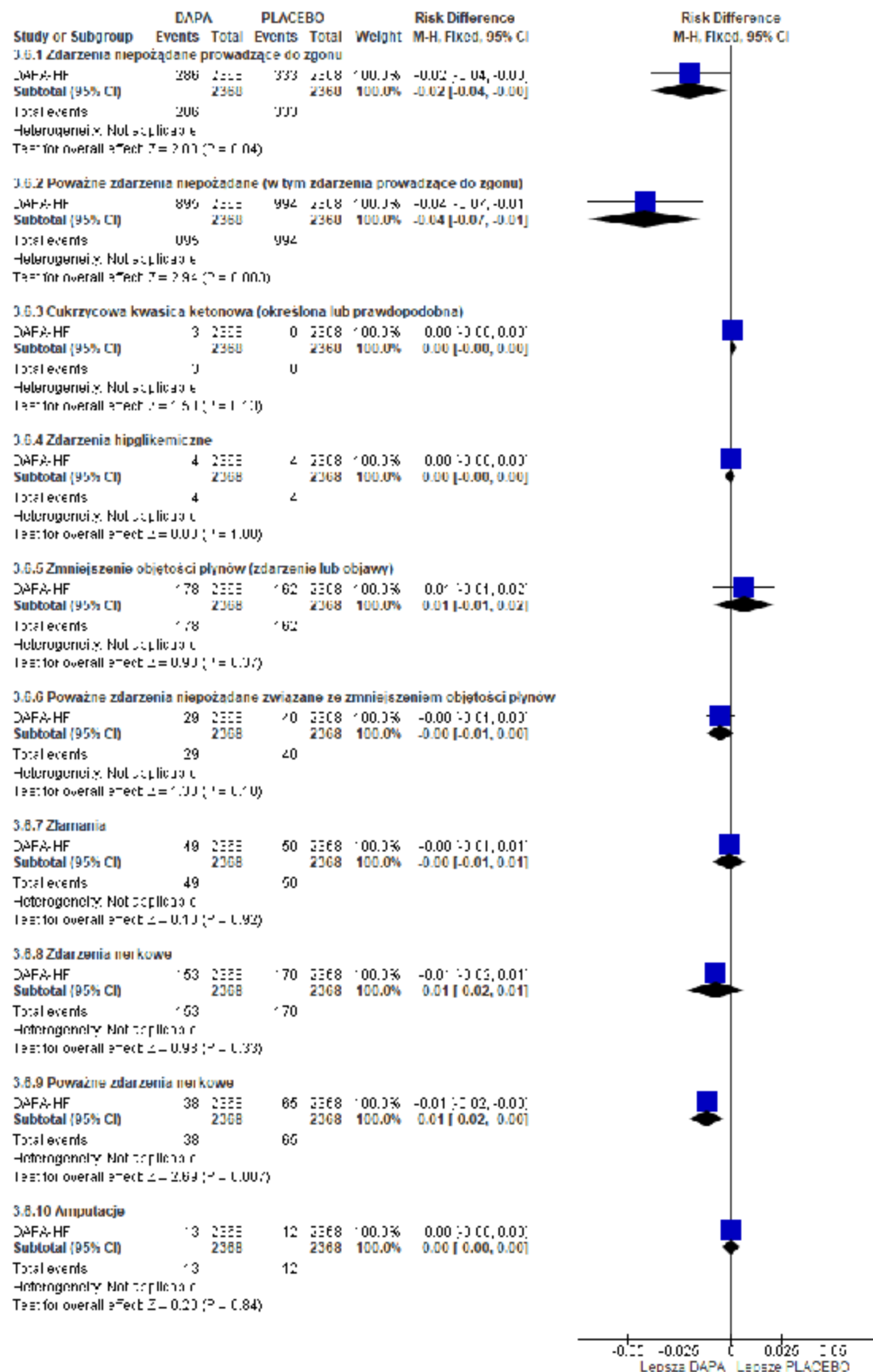
Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	2 368/ 2 368	0,84 [0,71; 0,99]	p=0,04	-0,02 [-0,04; -0,001]	p=0,04	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia prowadzące do zgonu)	2 368/ 2 368	0,84 [0,75; 0,94]	p=0,003	-0,04 [-0,07; -0,01]	p=0,003	na
Cukrzycowa kwasica ketonowa (określona lub prawdopodobna)	2 368/ 2 368	7,01 [0,36; 135,75]	p=ns	0,001 [-0,0004; 0,003]	p=ns	na
Zdarzenie hipoglikemiczne	2 368/ 2 368	1,00 [0,25; 4,00]	p=ns	0,00 [-0,002; 0,002]	p=ns	na
Zmniejszenie objętości płynów (zdarzenie lub objawy)	2 368/ 2 368	1,11 [0,89; 1,38]	p=ns	0,01 [-0,01; 0,02]	p=ns	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów	2 368/ 2 368	0,72 [0,45; 1,17]	p=ns	-0,005 [-0,01; 0,002]	p=ns	na
Złamania	2 368/ 2 368	0,98 [0,66; 1,46]	p=ns	-0,0004 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Zdarzenia nerkowe	2 368/ 2 368	0,89 [0,71; 1,12]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	p=ns	na

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia nerkowe	2 368/ 2 368	0,58 [0,39; 0,87]	p=0,008	-0,01 [-0,02; -0,003]	p=0,007	na
Amputacje	2 368/ 2 368	1,08 [0,49; 2,38]	p=ns	0,0004 [-0,004; 0,005]	p=ns	na

Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania (OR).



Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania (RD).



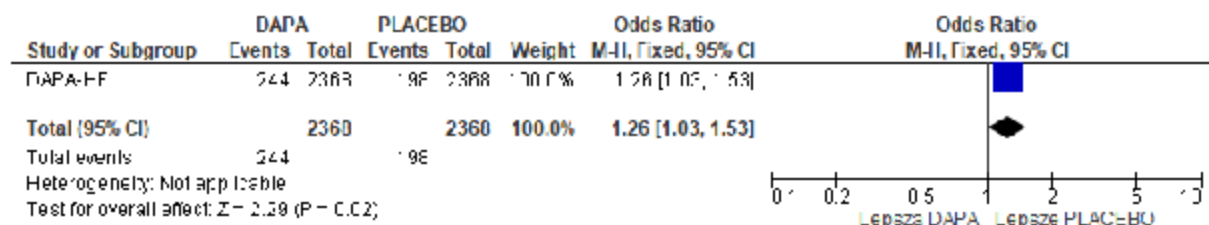
6.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=1,26 [95%CI: 1,03; 1,53], $p=0,02$; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], $p=0,02$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}}=51$ [95%CI: 27; 349]).

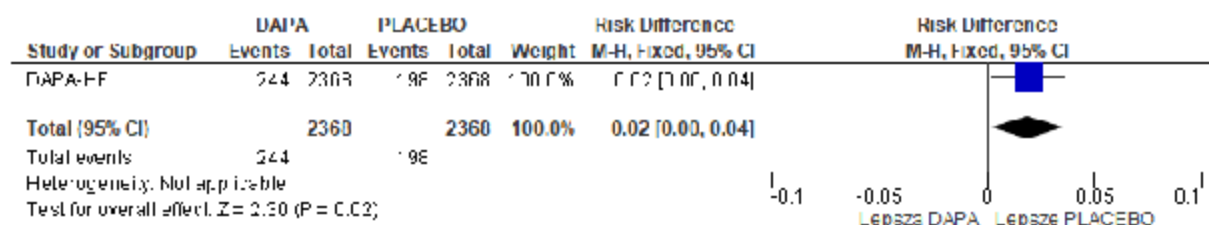
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DAPA-HF	2 368/ 2 368	1,26 [1,03; 1,53]	$p=0,02$	0,02 [0,003; 0,04]	$p=0,02$	51 [27; 349]

Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



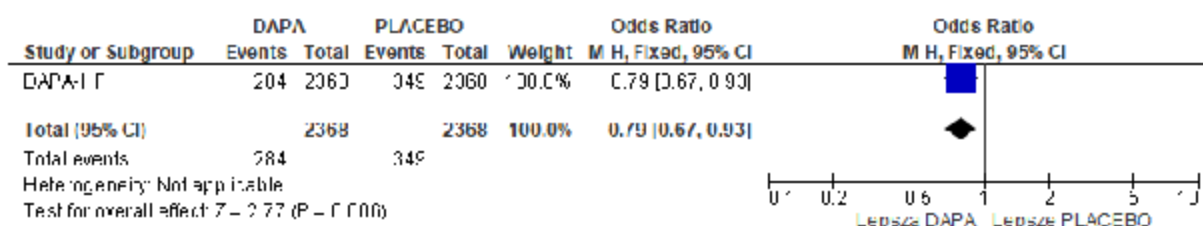
6.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], $p=0,006$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,01], $p=0,005$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}}=na$).

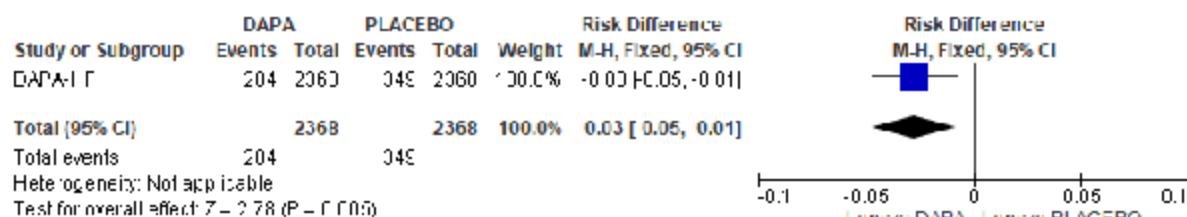
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do pominięcia dawki.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DAPA-HF	2 368/ 2 368	0,79 [0,67; 0,93]	$p=0,006$	-0,03 [-0,05; -0,01]	$p=0,005$	na

Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do pominięcia dawki (OR).



Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do pominięcia dawki (RD).



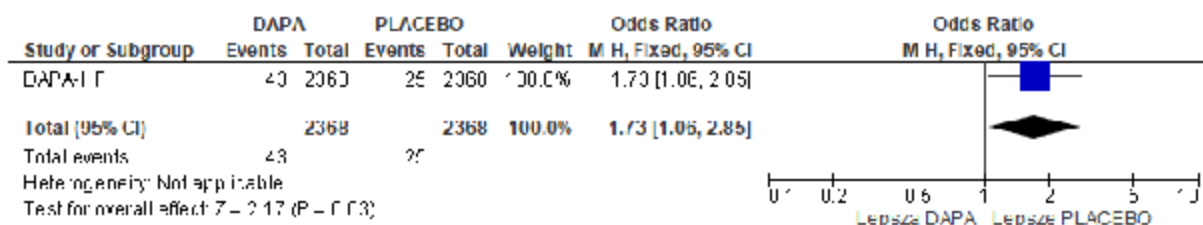
6.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=1,73 [95%CI: 1,06; 2,85], $p=0,03$; RD=0,01 [95%CI: 0,001; 0,01], $p=0,03$; NNH_{18,2} mies.=131 [95%CI: 69; 1 206]).

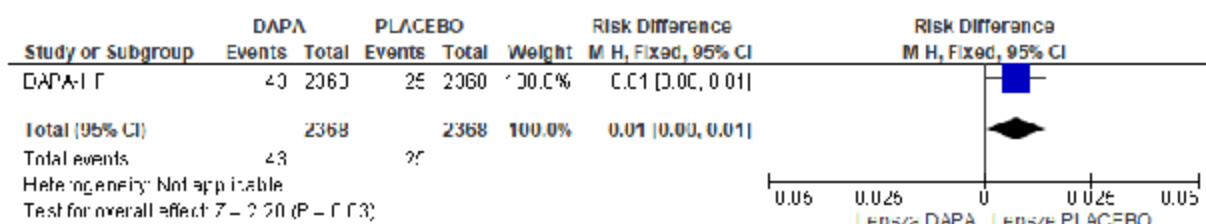
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DAPA-HF	2 368/ 2 368	1,73 [1,06; 2,85]	$p=0,03$	0,01 [0,001; 0,01]	$p=0,03$	131 [69; 1 206]

Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki (OR).



Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki (RD).



6.7 Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania w obu grupach z wyjątkiem:

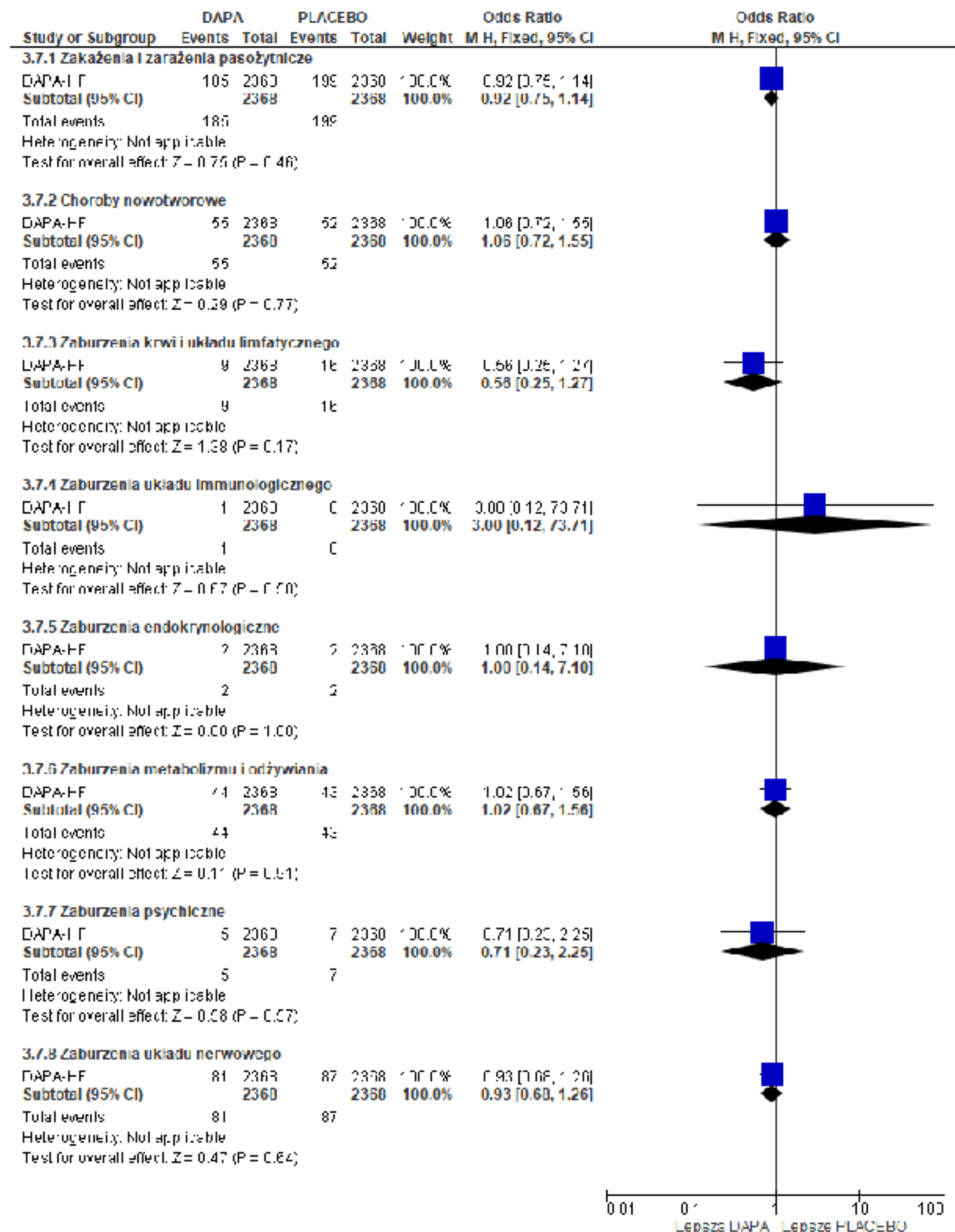
- zaburzeń serca - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,88], $p=0,0001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,02], $p=0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=na),
- zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,64 [95%CI: 0,46; 0,90], $p=0,009$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], $p=0,001$; NNH_{18,2 mies.}=na),
- zaburzeń nerek i układu moczowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,65 [95%CI: 0,46; 0,92], $p=0,02$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], $p=0,01$; NNH_{18,2 mies.}=na).

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.

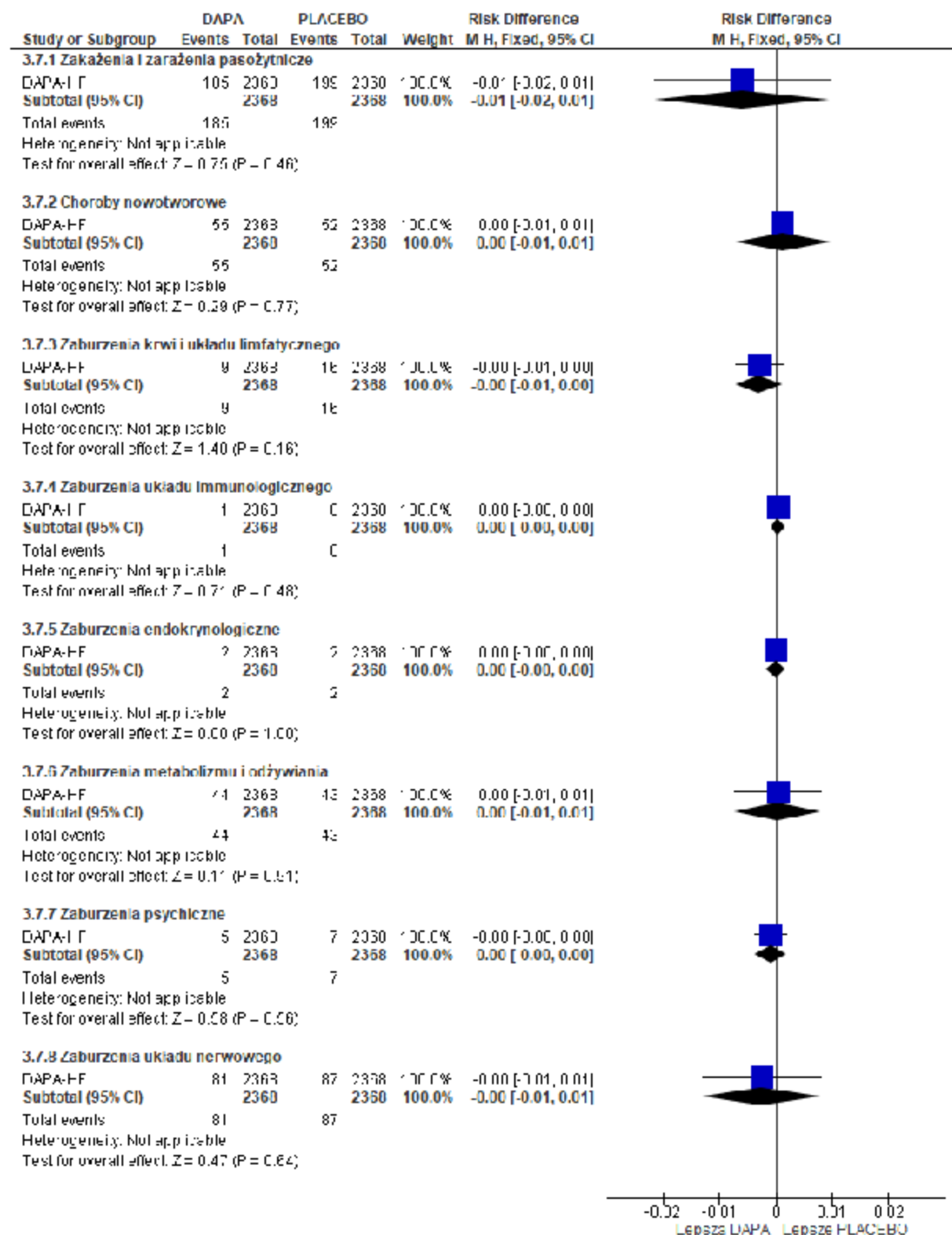
Ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 368/ 2 368	0,90 [0,75; 1,14]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	2 368/ 2 368	1,06 [0,72; 1,55]	p=ns	0,001 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 368/ 2 368	0,56 [0,25; 1,27]	p=ns	-0,003 [-0,01; 0,001]	p=ns	na
Zaburzenia układu immunologicznego	2 368/ 2 368	3,0 [0,12; 73,71]	p=ns	0,0004 [-0,001; 0,002]	p=ns	na
Zaburzenia endokrynologiczne	2 368/ 2 368	1,00 [0,14; 7,10]	p=ns	0,00 [-0,002; 0,002]	p=ns	na

Ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	2 368/ 2 368	1,02 [0,67; 1,56]	p=ns	0,0004 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Zaburzenia psychiczne	2 368/ 2 368	0,71 [0,23; 2,25]	p=ns	-0,001 [-0,004; 0,002]	p=ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	2 368/ 2 368	0,93 [0,68; 1,26]	p=ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Zaburzenia oka	2 368/ 2 368	0,61 [0,25; 1,48]	p=ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	p=ns	na
Zaburzenia ucha i błędnika	2 368/ 2 368	0,40 [0,08; 2,06]	p=ns	-0,001 [-0,004; 0,001]	p=ns	na
Zaburzenia serca	2 368/ 2 368	0,77 [0,67; 0,88]	p=0,0001	-0,05 [-0,07; -0,02]	p=0,0001	na
Zaburzenia naczyniowe	2 368/ 2 368	0,78 [0,53; 1,15]	p=ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	p=ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 368/ 2 368	0,64 [0,46; 0,90]	p=0,009	-0,01 [-0,02; -0,003]	p=0,009	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 368/ 2 368	1,00 [0,71; 1,42]	p=ns	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Zaburzenia wątroby	2 368/ 2 368	0,91 [0,50; 1,65]	p=ns	-0,001 [-0,01; 0,005]	p=ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 368/ 2 368	1,38 [0,55; 3,43]	p=ns	0,001 [-0,002; 0,005]	p=ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 368/ 2 368	0,87 [0,52; 1,46]	p=ns	-0,002 [-0,01; 0,005]	p=ns	na
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 368/ 2 368	0,65 [0,46; 0,92]	p=0,02	-0,01 [-0,02; -0,002]	p=0,01	na
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 368/ 2 368	0,78 [0,29; 2,09]	p=ns	-0,001 [-0,004; 0,003]	p=ns	na
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 368/ 2 368	0,88 [0,67; 1,16]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Nieprawidłowe wyniki badań	2 368/ 2 368	0,91 [0,39; 2,14]	p=ns	-0,0004 [-0,004; 0,003]	p=ns	na
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	2 368/ 2 368	1,19 [0,79; 1,78]	p=ns	0,003 [-0,005; 0,01]	p=ns	na
Problemy związane z produktem	2 368/ 2 368	0,29 [0,06; 1,37]	p=ns	-0,002 [-0,005; 0,0004]	p=ns	na

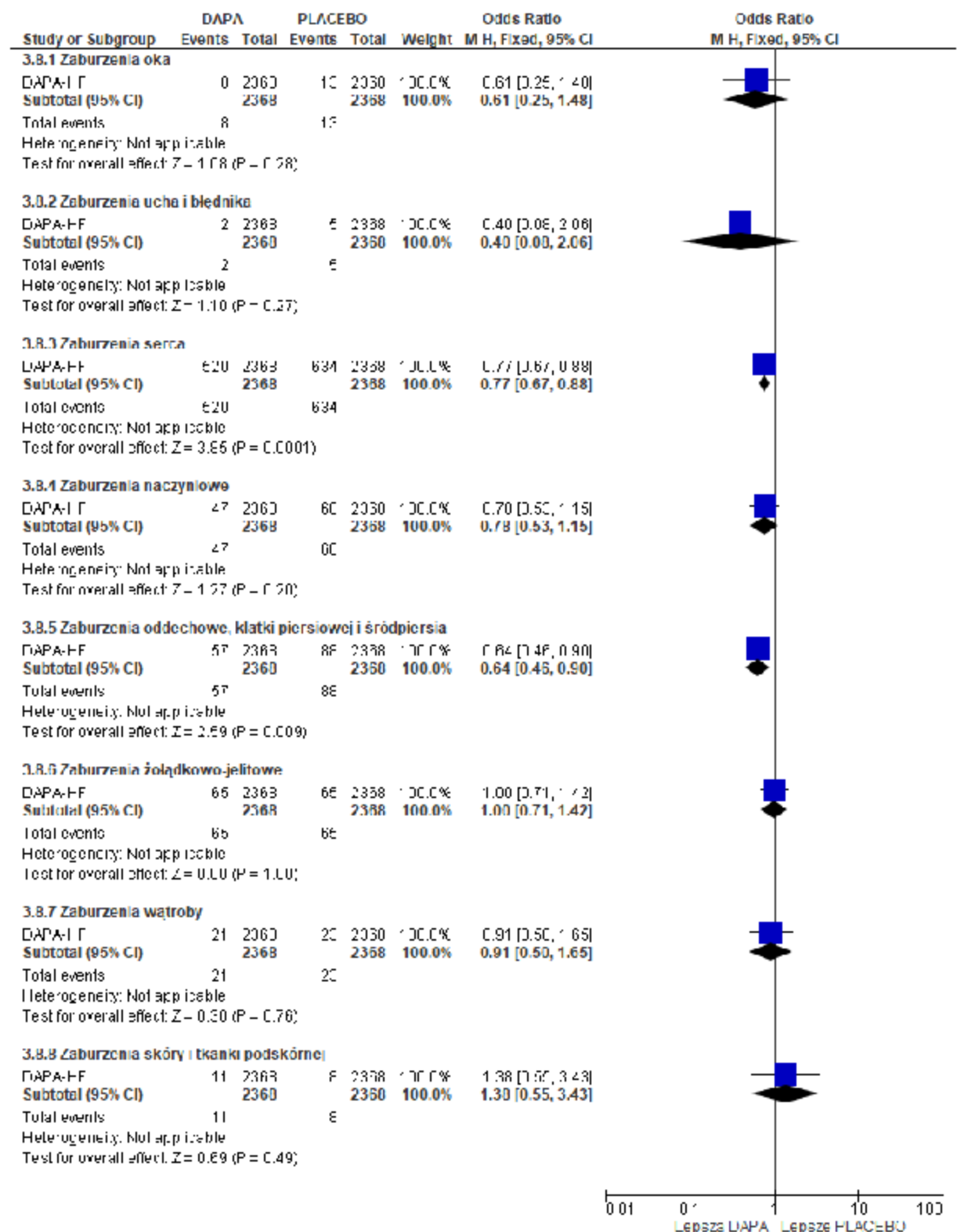
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.1 (OR).



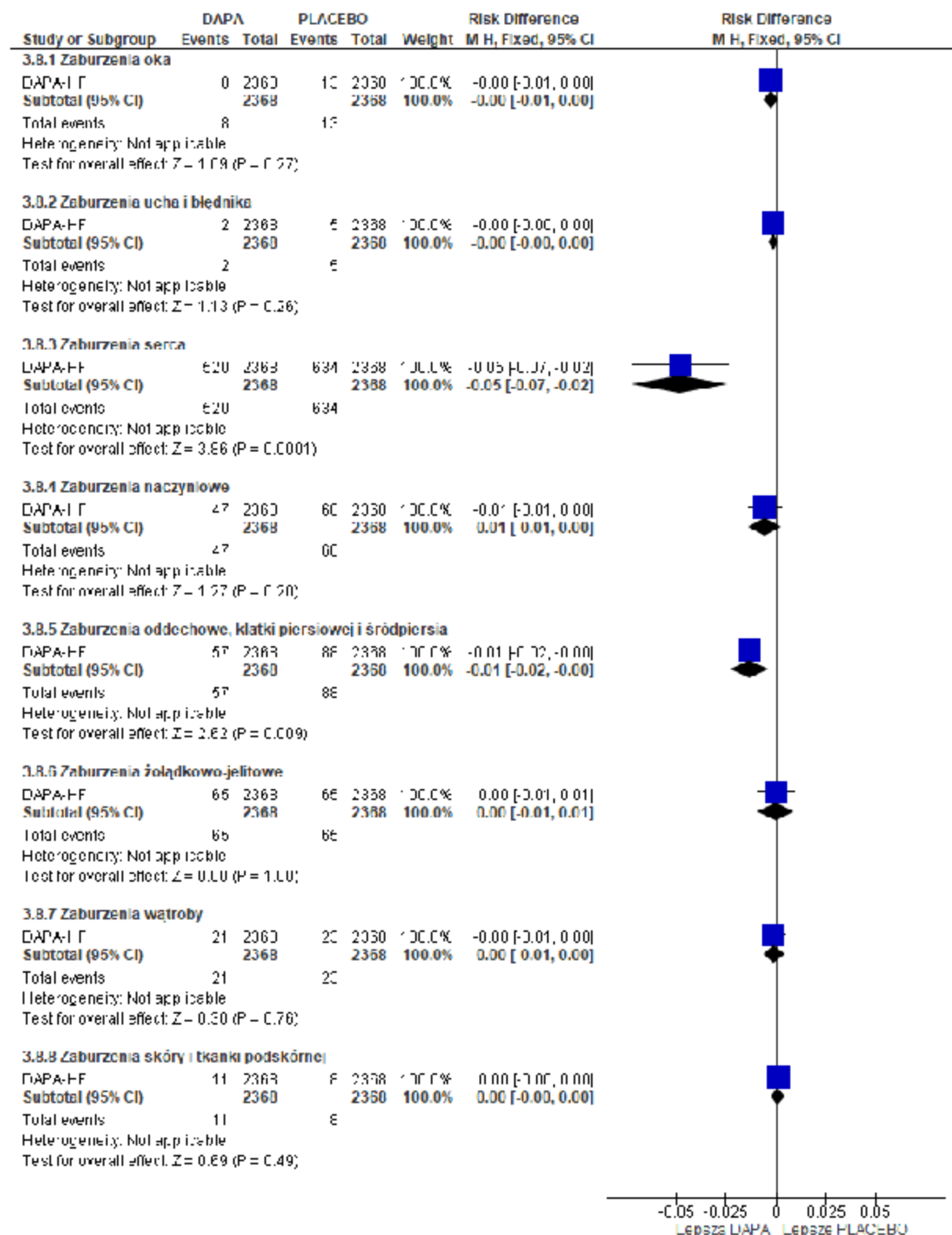
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.1 (RD).



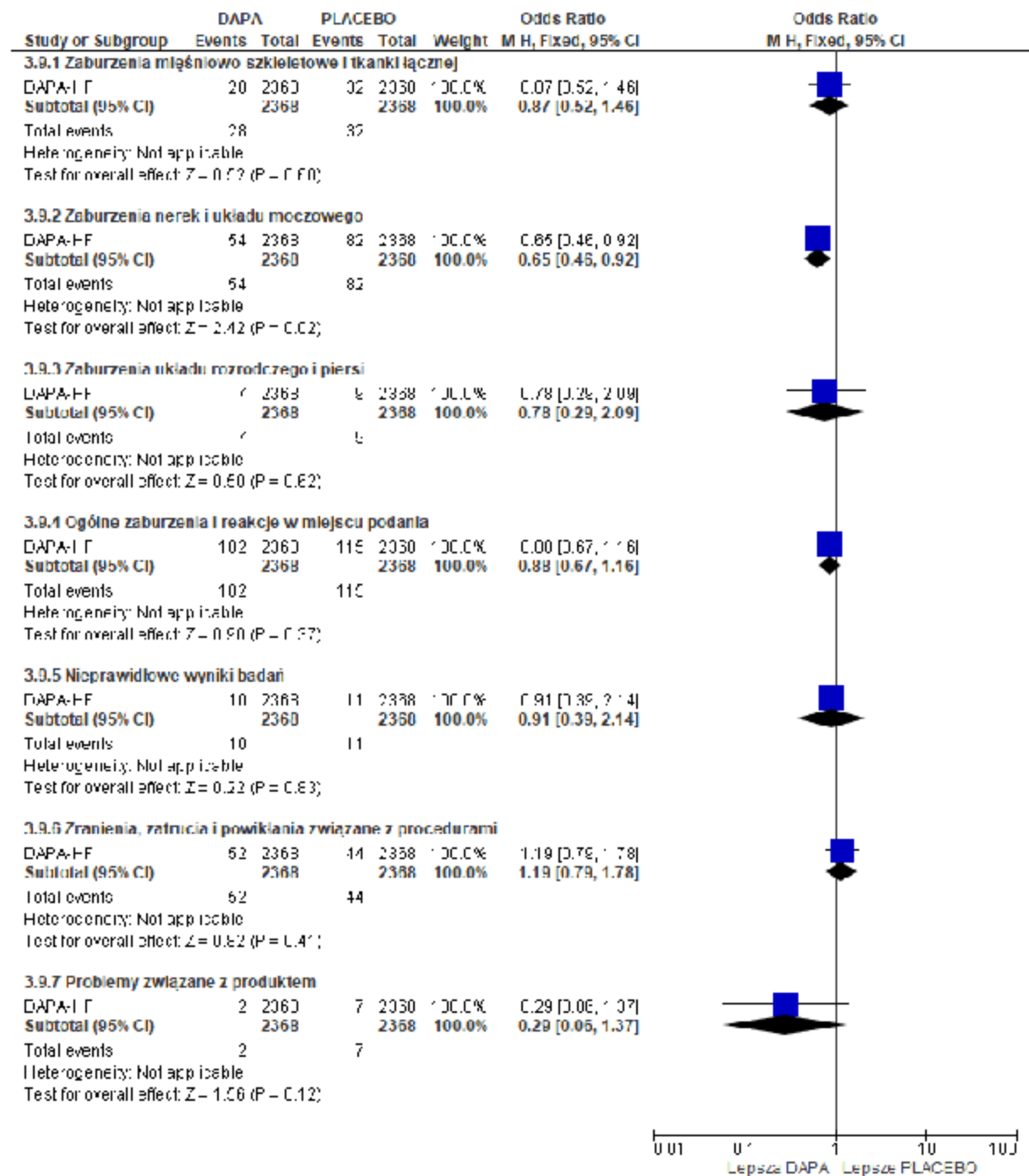
Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.2 (OR).



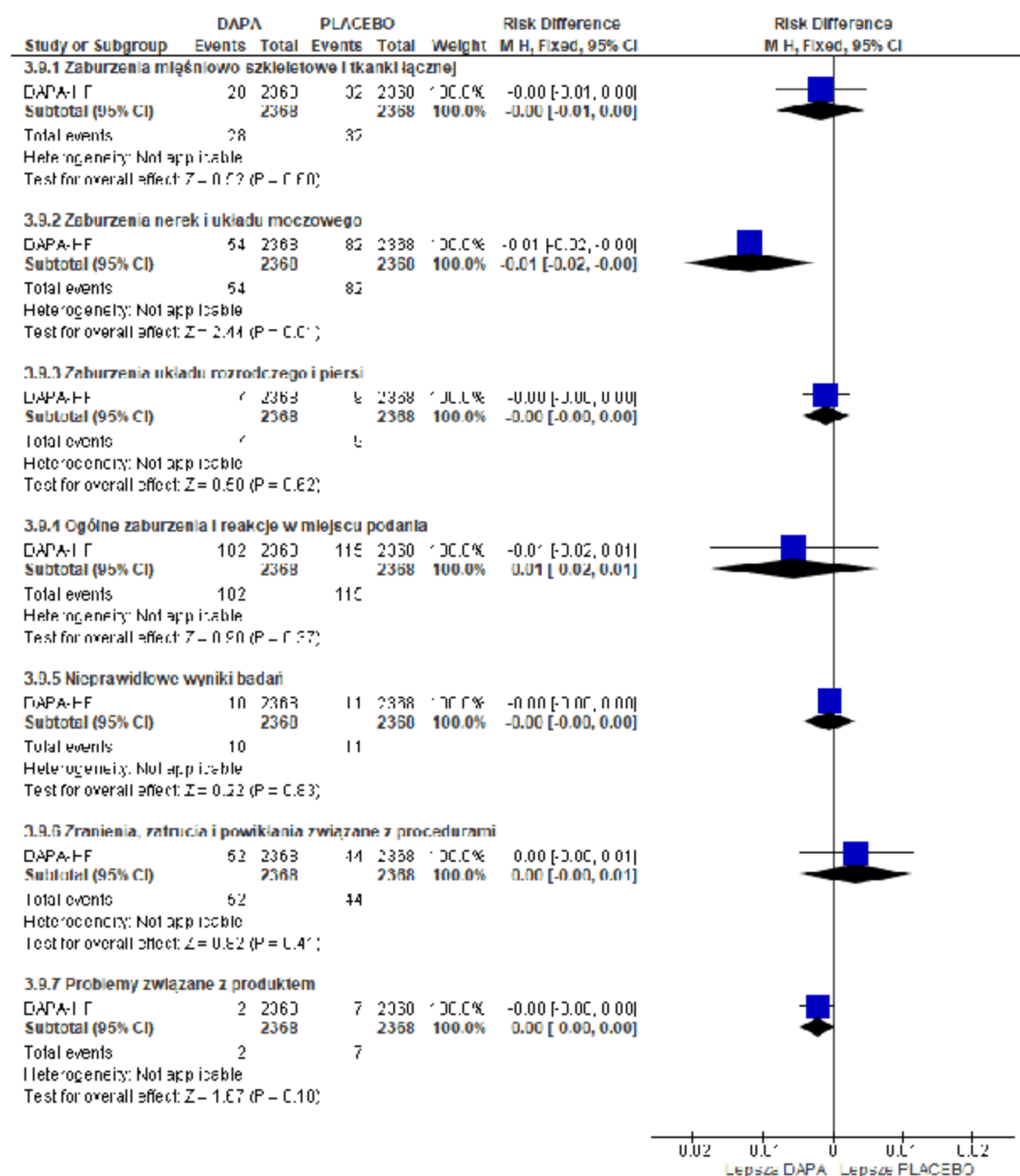
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.2 (RD).



Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.3 (OR).



Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.3 (RD).



6.8 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach z wyjątkiem:

- niewydolności serca - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,71 [95%CI: 0,60; 0,85], $p=0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], $p=0,0001$; NNH_{8,2} mies. =na),

- częstoskurczu komorowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,62 [95%CI: 0,40; 0,96], p=0,03; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,001], p=0,003; NNH_{18,2 mies.}=na),
- ostrego uszkodzenia nerek - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,50 [95%CI: 0,30; 0,82], p=0,006; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,005; NNH_{18,2 mies.}=na).

7 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (bez względu na choroby współistniejące, np. cukrzyca typu 2) i wcześniej stosowane terapie w leczeniu niewydolności serca) niezależnie od komparatora **w zakresie punktów końcowych wymienianych w wytycznych EMA (European Medicine Agency) z 2017 r. (EMA Wytyczne) dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, m. in.: pogorszenie niewydolności serca, hospitalizacje, pilne wizyty, zgony i jakość życia**, bez względu na definicję pierwszorzędnego punktu końcowego.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 3 badania: DECLARE-TIMI 58, DEFINE-HF i REFORM.

W **badaniu DECLARE-TIMI 58** populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W publikacji Kato 2019 przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową z objawami w klasie NYHA I-III, przy czym ponad 30% chorych miało objawy w klasie I NYHA. Chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową stanowili 4% (671 chorych) wszystkich chorych w badaniu. Ponadto, jako obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory przyjęto LVEF poniżej 45% (w analizowanym wskazaniu LVEF wynosi maksymalnie 40%). Na podstawie przedstawionych danych nie jest również możliwe określenie, jakie leki przyjmowali dotychczas chorzy z niewydolnością serca. Podsumowując, subpopulacja badania DECLARE-TIMI 58 nie jest zgodna z populacją opisaną analizowanym wskazaniem.

W **badaniu DEFINE-HF** włączono chorych z niewydolnością serca ze zmniejszą frakcją wyrzutową z objawami w klasie NYHA II-III (nie uwzględniono chorych w klasie NYHA IV), a pierwszorzędowy punkt końcowy złożony był z punktu końcowego istotnego klinicznie (poprawa jakości życia) i zastępczego (surogatowego) punktu końcowego (zmiana poziomu NT-proBNP). W związku z tym, badanie DEFINE-HF nie spełnia kryteriów włączenia. Dodatkowo, autorzy badania wskazują, że krótki czas obserwacji w badaniu (12 tygodni; ocena skuteczności po i 12 tygodniach) wyklucza ocenę trwałości zaobserwowanej korzyści związanej z jakością życia. Ponadto, badanie DEFINE-HF zostało przeprowadzone w populacji 263 chorych, a badanie DAPA-HF w populacji 4 744 chorych, a więc wyniki przedstawione w badaniu DAPA-HF są bardziej wiarygodne.

Badanie **REFORM** przeprowadzono w populacji dorosłych chorych (18-75 lat) z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca z objawami w klasie NYHA I-III z potwierdzoną dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa <45% lub subiektywna ocena dysfunkcji lewej komory). Badanie nie spełnia kryteriów włączenia w niniejszej analizie w zakresie populacji.

W związku z powyższym badania DECLARE-TIMI 58, DEFINE-HF i REFORM opisano jako dodatkowe dowody naukowe.

7.1 DECLARE TIMII 58

Badanie **DECLARE-TIMI 58** jest badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym w dużej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub

chorobą sercowo-naczyniową, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo (Wiviott 2018).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania DECLARE-TIMI 58 były (Wiviott 2018):

- złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*). MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;
- złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolność serca).

Do badania włączono 17 160, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N= 8582) oraz placebo (N=8578) (Wiviott 2018).

Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 4,2 lata przy łącznej liczbie 69 547 pacjento-lat (Wiviott 2018).

Do badania włączono chorych w wieku co najmniej 40 lat z cukrzycę typu 2, i HbA1c na poziomie co najmniej 6,5%, ale mniej niż 12,0%, przy klirensie kreatyniny ≥ 60 ml/min. Pacjenci mieli czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (wiek ≥ 55 lat u mężczyzn i ≥ 60 u kobiet, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie, paleni tytoniu) lub rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową (Wiviott 2018).

W publikacji Kato 2019 do badania DECLARE-TIMI 58 przedstawiono wyniki skuteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo dla chorych w zależności od statusu niewydolności serca na początku badania. Chorych podzielono na 3 grupy: chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF <45%; n=671; 3,9% wszystkich chorych włączonych do badania DECLARE-TIMI 58), chorzy z niewydolnością serca bez zmniejszonej frakcji wyrzutowej (n=1 316; 7,7%), chorzy bez niewydolności serca (n=15 173; 88,4%).

W publikacji Kato 2019 oceniano punkty końcowe kluczowe w leczeniu niewydolności serca: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (złożony punkt końcowy), zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja z powodu HF, zgon niezależnie od przyczyny.

W badaniu DECLARE-TIMI 58 (Kato 2019) w subpopulacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF <45%) wykazano:

- o 38% mniejsze ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (HR=0,62 [95%CI: 0,45; 0,86]);
- o 36% mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,43; 0,95]);
- o 45% mniejsze ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (HR=0,55 [95%CI: 0,34; 0,90]);
- o 41% mniejsze ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (HR =0,59 [95%CI: 0,40; 0,88]).

Podsumowanie

W kontekście twardych punktów końcowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (subpopulacja badania DECLARE-TIMI 58), **leczenie dapagliflozyną związane było z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ryzykiem zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny oraz ryzykiem hospitalizacji z powodu HF** (Kato 2019).

W populacji całkowitej badania DECLARE-TIMI 58 (pacjenci z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, leczenie dapagliflozyną nie powodowało różnic w częstości MACE w porównaniu z placebo. Wykazano *noninferiority*, a wynik na korzyść dapagliflozyny nie osiągnął istotności statystycznej do wnioskowania o przewadze nad placebo. **Pomimo tego, wykazano mniejszą częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie dapagliflozyny, a wyniki był spójny w obrębie chorych z wcześniejszą chorobą sercowo-naczyniową oraz bez choroby w wywiadzie.** Dodatkowo wykazano protekcyjny wpływ na nerki w postaci mniejszej częstości spadków eGFR, występowania schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu w powodu niewydolności nerek (Wiviott 2019).

Uzyskane dane wskazują na przewagę dapagliflozyny w kontekście zmniejszenia liczby zgonów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenia liczby powikłań nerkowych cukrzycy. Daje to podstawy do umocnienia pozycji leku, jako technologii o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych.

7.2 DEFINE-HF

Badanie **DEFINE-HF** jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny (+ terapia standardowa) w porównaniu z placebo (+ terapia standardowa) w populacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, zdefiniowaną jako stwierdzona HF od co najmniej 16 tygodni przed rozpoczęciem badania, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <40% z objawami w klasie II-III NYHA i podwyższony poziom NT-proBNP lub BNP.

W badaniu DEFINE-HF analizowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe:

- średni poziom NT-proBNP (uśredniony wynik z 6 i 12 tygodnia);
- złożony punkt końcowy: odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą (o co najmniej 5 punktów) stanu zdrowia (jakości życia) mierzonego wg kwestionariusza KCCQ-OS lub z istotną zmianą poziomu NT-proBNP (obniżenie o co najmniej 20%).

Do badania włączono 263 chorych, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N=131 chorych) lub do grupy placebo (N=132 chorych). Średnia wieku chorych wyniosła 61,3 lata. 73% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni. Średni czas trwania HF u chorych wyniósł 7,1 lata i ponad 85% wszystkich chorych było hospitalizowanych z powodu HF co najmniej raz przed rozpoczęciem badania. Chorzy stosowali uprzednio m. in.: MRA, beta-blokery, ACEI (lub ARB) i ARNI (antagoniści typu 1 dla angiotensyny II i inhibitory neprylizyny, ang. *angiotensin receptor neprilysin inhibitors*).

Pacjenci stosowali odpowiednie leczenie przez 12 tygodni. W okresie leczenia choroby odbyli 4 rozmowy telefoniczne i 2 wizyty lekarskie w celu oceny efektów leczenia.

Wyniki badania DEFINE-HF wykazały większą skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych z istotnie kliniczną (o co najmniej 5 pkt) poprawą jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-OS lub co najmniej 20% obniżeniem poziomu NT-proBNP (61,5% vs 50,4%, OR=1,8 [95%CI: 1,03; 3,06], p=0,039);
- odsetek chorych z istotnie kliniczną (o co najmniej 5 pkt) poprawą jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-OS w 6 tygodniu (47% vs 36%; OR=1,8 [95%CI: 1,04; 3,12], p=0,03) i 12 tygodniu (43% vs 33%; OR=1,7 [95%CI: 0,98; 3,1], p=0,06; wynik nie uzyskał istotności statystycznej);
- odsetek chorych z istotnie kliniczną poprawą wg kwestionariusza KCCQ-CS w 6 tygodniu (44% vs 38%; OR=1,5 [95%CI: 0,86; 2,70], p=0,14, wynik nie uzyskał istotności statystycznej) i 12 tygodniu (47% vs 32%; OR=2,4 [95%CI: 1,31; 4,2], p<0,01).

W dodatkowych analizach wykazano, że średni wynik jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-OS w 12 tygodniu był o 3,7 pkt wyższy w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo, a wg kwestionariusza KCCQ-CS - o 4,6 pkt.

Wyniki analizy były spójne wśród chorych z lub bez cukrzycy typu 2 i innych wcześniej określonych podgrup (wszystkie wartości p=ns). **Wyniki wskazują więc, że dapagliflozyna może być stosowana z wysoką skutecznością również u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2.**

Dodatkowo, wg wyników w czasie trwania badania u 25 chorych wystąpiły zdarzenia związane z HF, w tym 18 hospitalizacji i 7 pilnych wizyt z powodu HF. Analiza wykazała mniejsze o 16% ryzyko wystąpienia zdarzenia HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (HR=0,84 [95%CI: 0,35; 1,97], p=0,62).

W zakresie bezpieczeństwa, w czasie trwania badania wystąpiło 85 zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny oraz 82 zdarzenia w grupie placebo. Odnotowano również po 1 zgonie w każdym ramieniu.

Podsumowując, u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, stosowanie dapagliflozyny przez 12 tygodni nie wpłynęło na średni poziom NT-proBNP, ale zwiększyło odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą stanu zdrowia związane z HF lub poziomu peptydów natriuretycznych.

7.3 REFORM

Badanie **REFORM** to randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano inhibitor SGLT-2 dapagliflozynę i placebo (terapię standardową) w populacji dorosłych (wiek 18-75 lat) chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca z objawami w klasie NYHA I-III oraz potwierdzoną dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa <45% lub subiektywna ocena dysfunkcji lewej komory) leczonych za pomocą diuretyków pętlowych.

W badaniu REFORM analizowano m. in. następujące punkty końcowe: zmiana objętości końcoworozkurczowej (LVESV, ang. *lef ventricular end systolic volume*) lub końcowoskurczowej (LVEDV, ang. *lef ventricular end diastolic volume*) lewej komory (pierwszorzędowy punkt końcowy), zmiana masy lewej komory, zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), czy bezpieczeństwo.

Do badania włączono 56 chorych, których randomizowano, których randomizowano w stosunku 1:1 do grupy dapagliflozyny w dawce 10 mg raz dziennie (N=28 chorych) lub do grupy placebo (N=28 chorych). Średnia wieku chorych wyniosła 67,1 lat. Większość (66,1%) chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni ze średnim BMI na poziomie 32,5 kg/m². Większość chorych zakwalifikowano do klasy NYH I lub II, co wskazuje na łagodną niewydolność serca z chorobą niedokrwienną serca jako najczęstszą etiologią niewydolności serca. Średni poziom HbA1c wyniósł 60,9 mmol/mol (7,7%), a średni eGFR - 72,0 ml/min/1,73 m². Średni czas trwania HF u chorych wyniósł 6,24 lata, a cukrzycy typu 2 - 8,77 lata. Chorzy stosowali uprzednio m. in.: ACEI/ARB, beta-blokery, MRA oraz leki przeciwcukrzycowe (m. in. metforminę i insulinę).

Wyniki badania REFORM (roczny okres obserwacji) wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną i placebo w zakresie:

- zmiany LVESV (MD=4,82 ml [95%CI: -13,28; 22,93], p=ns);
- zmiany LVEDV (MD=7,83 ml [95%CI: -15,05; 30,70], p=ns);
- zmiany frakcji LVEF (MD=0,96% [95%CI: -3,32; 4,69], p=ns);
- zmiany wskaźnika masy lewej komory (MD=2,5 g/m² [95%CI: -3,95; 8,95], p=ns).

Obserwowano istotną statycznie redukcję ciśnienia rozkurczowego krwi (MD=-8,15 mmHg [95%CI: -13,02; -3,28], p=0,001) oraz brak różnic w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego krwi czy tętna.

Wyniki badania REFORM wskazują, że pacjenci stosujący dapagliflozyny wymagali terapii mniejszymi dawkami diuretyków pętlowych (MD=-29,06 mg [95%CI: -42,17; -15,95], p<0,001) i wykazywali większą skłonność do redukcji dawki lub przerwania leczenia diuretykami pętlowymi (53,6% vs 10,7%, p=0,001).

W czasie trwania badania odnotowano 5 zgonów: 1 zgon o podłożu nowotworowym w grupie chorych stopujących dapagliflozynę oraz 4 zgony u chorych stosujących placebo, w tym 1 o podłożu nowotworowych i 3 z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie chorych stopujących placebo odnotowano również trzy ostre zespoły wieńcowe. W obu analizowanych grupach wystąpiła jedna hospitalizacja z powodu niewydolności. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, u chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory leczonych dapagliflozyną nie obserwowano odwrócenia przebudowy lewej komory serca, które jest ważnym czynnikiem w zmniejszaniu śmiertelności w niewydolności serca. W badaniu obserwowano jednak zmniejszenie zapotrzebowania na diuretyki pętlowe u chorych stosujących dapagliflozynę, co może mieć wpływ na redukcję hospitalizacji. Autorzy badania wskazują, że wyniki sugerują wzięcie pod uwagę innych mechanizmów poza ustalonym paradygmatem przebudowy lewej komory

serca, w celu wyjaśnienia redukcji śmiertelności u chorych leczonych SGLT-2 wykazanej m. in. w badaniu DAPA-HF.

8 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 21 października 2020 r.

Zidentyfikowano 15 publikacji, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów naukowych nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca (bez względu choroby współistniejące czy wcześniej stosowane terapie).

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

We wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. do FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy (FDA Forxiga).

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane ze zmniejszeniem wolemii, w tym niewydolność nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły profil bezpieczeństwa leku, ale zgodnie z polityką FDA określoną dla badań postmarketingowych i klinicznych (FDCA505(o)3) zalecono monitorowanie długofalowego profilu bezpieczeństwa (zakończenie badań jest planowane na 2024 rok), w tym przeprowadzenie następujących badań IV fazy:

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* - MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego - badanie DECLARE.
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu ocena ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny (FDA Forxiga).

Europejska Agencja ds. Leków w raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) stwierdziła, że często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były te związane ze sposobem działania leku, takie jak zwiększone częstości zakażeń narządów płciowych oraz w mniejszym stopniu, zakażenia dróg moczowych. Jednak oba zostały uznane przez CHMP za łatwe do opanowania. Obserwowano małą, ale większą niż w przypadku stosowania placebo, liczbę przypadków raka pęcherza moczowego, piersi i prostaty. Jednakże, nie wykazano różnic w ogólnej częstości nowotworów oraz w badaniach przedklinicznych nie zidentyfikowano takiego ryzyka. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA zarekomendował prowadzenie dalszych badań adresujących powyższe zależności, ale jednocześnie uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko, i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej (EMA Forxiga).**

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa dapagliflozyny skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 30.01.2020 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania dapagliflozyny - dostęp: 30.10.2020 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dapagliflozyny. W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę - dostęp: 30.10.2020 r.

Tab. 46. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	61	16	77
Zaburzenia serca	271	132	403
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	43	5	48
Zaburzenia ucha i błędnika	27	12	39
Zaburzenia endokrynologiczne	20	9	29

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody nie medyczne	Łącznie
Zaburzenia oka	86	58	144
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	789	232	1 021
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	772	334	1 106
Zaburzenia wątroby	106	22	128
Zaburzenia układu immunologicznego	50	27	77
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 769	335	2 104
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	399	288	687
Nieprawidłowe wyniki badań	912	358	1 270
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 387	335	2 722
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	163	117	380
Choroby nowotworowe	185	72	257
Zaburzenia układu nerwowego	665	214	879
Problemy związane z produktem	4	21	25
Zaburzenia psychiczne	144	73	217
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 003	234	1 237
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	446	86	532
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	180	63	243
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	441	110	551
Sytuacje społeczne	6	9	15
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	88	39	127
Zaburzenia naczyniowe	208	88	296
Łącznie	6 684	1 268	7 952

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 30.10.2020 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 22.01.2019 r., w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:

- nadciśnienie,
- kwasicę ketonową,
- ostre uszkodzenie nerek i upośledzenie czynności nerek,
- urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- hipoglikemię,
- gangrenę Fournier'a,

- zakażenia grzybicze narządów płciowych,
- zwiększone LDL-C,
- raka pęcherza moczowego,
- makronaczyniowe zdarzenia.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozyny odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2020) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp: 30.10.2020 r.

Tab. 47. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	81
Zaburzenia serca	441
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	52
Zaburzenia ucha i błędnika	73
Zaburzenia endokrynologiczne	36
Zaburzenia oka	264
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 944
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 208
Zaburzenia wątroby	134
Zaburzenia układu immunologicznego	149
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 398
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	967
Nieprawidłowe wyniki badań	2 422
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 850
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	795
Choroby nowotworowe	272
Zaburzenia układu nerwowego	1 496
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	2
Problemy związane z produktem	137
Zaburzenia psychiczne	429
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 964
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	986
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	460
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 413
Sytuacje społeczne	44
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	141
Zaburzenia naczyniowe	367

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Łącznie	23 525

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 30.10.2020 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 roku (KLR/PTK 2017) ACEI oraz β -blokery są standardem terapii u chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF $<$ 40%). Leki te należy włączyć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu HF. U wszystkich chorych z LVEF $<$ 40% zaleca się stosowanie łącznie ACEI i β -blokera. Dodatkowo u wszystkich chorych z HFrEF i utrzymującymi się objawami HF (w klasie II-IV wg NYHA) i LVEF $<$ 35% mimo leczenia ACEI (lub ARB przy nietolerancji ACEI) i β -blokera zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortyko-steroidowego (MRA). Zgodnie z wytycznymi *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* z 2016 roku przeciwwskazania do stosowania MRA obejmują zaburzenia czynności nerek (przewlekła choroba nerek, stadium $>$ 4-5) i/lub podwyższony poziom potasu w surowicy ($>$ 5,0 mEq/l) (SIGN 2016).

Z uwagi na wskazanie w wytycznych klinicznych ACEI (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEI) i beta-adrenolityków jako standardu terapii oraz pozycjonowanie MRA jako kolejnej linii leczenia, a także ze względu na wyszczególnienie przeciwwskazań do stosowania MRA, wnioskowana populacja dla dapagliflozyny obejmuje chorych z utrzymującymi się objawami choroby pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Dapagliflozyna stanowi więc terapię dodaną do najlepszego, refundowanego standardu postępowania.

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-HF (McMurray 2019a). Do badania zostali włączeni chorzy, którzy stosowali standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI, ARB lub sakubitryl/walsartan, w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub nieakceptowalnych działań niepożądanych. Ponadto w badaniu jeśli to było wskazane polecano stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidów (MRA). Chorzy w badaniu DAPA-HF przed rozpoczęciem badania stosowali m. in. następujące leki (McMurray 2019): ACEI/ARB - 94% chorych, beta-blokery - 96% chorych, MRA - 71% chorych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Z uwagi na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu niewydolności serca w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 21 października 2020 r., odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+terapia standardowa) w porównaniu z placebo

(+ terapia standardowa) w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DAPA-HF jako badaniu przeprowadzonym w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Włączone do analizy badanie to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane, badanie DAPA-HF charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznych w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie” w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W badaniu opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe.

Proces randomizacji w badaniu DAPA-HF był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. W analizie uwzględniono oba ramiona badania.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Badanie było badaniem przeprowadzonym na licznej populacji chorych (N=4 744) co dodatkowo uwiarygodnia otrzymane wyniki.

Badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń. Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak innych dowodów naukowych w analizowanej populacji chorych.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Z uwagi na brak innych, refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych w leczeniu niewydolności serca w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny będzie kontynuacja dotychczas stosowanej terapii, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo).

W ramach analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do 21 października 2020 r. odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF).

Włączone do analizy badanie DAPA-HF to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia) u dorosłych (wiek ≥ 18 lat) chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością serca (klasy II-IV wg NYHA) i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $< 40\%$). Chorzy włączeni do badania DAPA-HF przed rozpoczęciem leczenia stosowali wcześniej m. in. diuretyki, ACEI, ARB, beta-blokery, sakubitryl/walsartan czy MRA.

Kryteria włączenia w badaniu DAPA-HF odpowiadają kryteriom refundacyjnym, a populacja docelowa w badaniu odpowiada populacji wnioskowanej.

Badanie DAPA-HF charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane. W badaniu oceniano twarde punkty końcowe, dając możliwość jednoznacznego wnioskowania o przewadze jednej technologii nad drugą co jest zgodne z rekomendacjami EMA (*European Medicine Agency*).

Wg odnalezionych wytycznych EMA z 2017 r. dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca (EMA Wytyczne) głównym celem leczenia przewlekłej niewydolności serca jest zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zapobieganie pogorszeniu stanu klinicznego i hospitalizacjom. Śmiertelność uważana jest za pierwszorzędowy punkt końcowy samodzielnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego razem z punktami końcowymi związanymi z pogorszeniem niewydolności serca. Jako pogorszenie niewydolności serca można kwalifikować przyjęcie pilne przyjęcie pacjenta w szpitalu lub w trybie ambulatoryjnym.

Czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu HF może być uwzględniony jako część pierwszorzędowego lub drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych. Istotnym celem u wybranych pacjentów może być również poprawa zdolności funkcjonalnej. Wpływ terapeutyczny na objawy i jakość życia ma również duże znaczenia dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ale są trudniejsze do zmierzenia i mają mniejszą odtwarzalność. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *patient reported outcomes*) mogą obejmować poprawę objawów (wg klasyfikacji NYHA) i jakość życia. Poprawa objawów musi być klinicznie istotna, osiągalna i stabilna przez dłuższy czas leczenia. PROs mierzone są zazwyczaj jako drugorzędowe punkty końcowe i powinny być rozpatrywane jako pomocnicze (EMA Wytyczne). W badaniu DAPA-HF włączonym do analizy oceniano wymienione w wytycznych europejskich następujące punkty końcowe: pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej jako pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, składowe pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF, hospitalizacja z powodu HF, pilna wizyta z powodu HF oraz zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo (tj. kontynuacja dotychczas stosowanej terapii) w zakresie większości punktów końcowych analizowanych w badaniu DAPA-HF. Stosowanie dapagliflozyny związane było m. in. z:

- mniejszym o 26% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,85], $p<0,001$);
- mniejszym o 30% ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu do placebo (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p<0,05$);
- mniejszym o 30% ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu HF w porównaniu do placebo (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p<0,05$);
- mniejszym o 18% ryzykiem wystąpienia występowanie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,82 [95%CI:0,69; 0,98], $p<0,05$);
- mniejszym o 25% ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,75 [95%CI: 0,65; 0,85], $p<0,05$);
- mniejszym o 17% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny w porównaniu do placebo (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], $p<0,05$).

Analiza skuteczności w subpopulacjach chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna była tak samo skuteczna u 55% chorych bez cukrzycy typu 2 jak u osób z cukrzycą. Stosowanie dapagliflozyny u chorych z HFrEF z współistniejącą cukrzycą związane było z mniejszym o 25% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,75 [95%CI: 0,63;

0,90]), natomiast u chorych bez cukrzycy typu 2 - z ryzykiem mniejszym o 27% (HR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,88]).

W badaniu DAPA-HF oceniano również jakość życia chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Analiza w populacji ITT wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem KCCCQ-TSS o średnio 2,8 pkt w porównaniu z placebo. Wykazano również prawie 1,2-krotnie większą szansę poprawy jakości życia o co najmniej 5 (poprawa istotna klinicznie), 10 i 15 punktów w skalach: KCCCQ-TSS, KCCQ-CSS i KCCQ-OSS w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA.

Analiza bezpieczeństwa również została oparta na wynikach badania DAPA-HF. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, **co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.**

Mając na uwadze wysoką skuteczność dapagliflozyny wykazaną w badaniu DAPA-HF i spodziewaną zmianę schematu leczenia niewydolności serca, wydaje się, że kolejne badania z grupą placebo mogą być uznane za nieetyczne.

Biorąc pod uwagę zawężenie kryteriów w zakresie populacji, w ramach wyszukiwania zarówno badań efektywności klinicznej, jak i badań oceniających efektywność praktyczną, w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny niezależnie od komparatora w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (bez względu na choroby współistniejące i wcześniej stosowane terapie leczenia) w zakresie punktów końcowych takich jak: pogorszenie niewydolności serca, hospitalizacje, pilne wizyty, zgony i jakość życia (punkty końcowe wymieniane w EMA Wytyczne).

Jako dodatkowe dowody naukowe włączono m.in. badania DECLARE-TIMI 58 oraz DEFINE-HF. Badanie DECLARE-TIMI 58 jest badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym w dużej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo (Wiviott 2018). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych z HFrEF na podstawie publikacji Kato 2019. Natomiast badanie DEFINE-HF jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w porównaniu z placebo, przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej, w populacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%) z objawami w klasie II-III NYHA i podwyższonym poziomem NT-proBNP lub BNP.

Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 są zgodne z wynikami badania DAPA-HF. Analiza w subpopulacji chorych z cukrzycą i z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF <45%) w badaniu DECLARE-TIMI 58 (Kato 2019) wykazała: mniejsze o 38% ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF (HR=0,62 [95%CI: 0,45; 0,86]), mniejsze o 36% ryzyko hospitalizacji z powodu HF (HR=0,64 [95%CI: 0,43; 0,95]),

mniejsze o 45% ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,55 [95%CI: 0,34; 0,90]), a także mniejsze o 41% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR =0,59 [95%CI: 0,40; 0,88]) w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo. Ponadto, wyniki badania DECLARE-TIMI 58 przedstawione w publikacji Kato 2019 wykazały większą skuteczność dapagliflozyny w subpopulacji chorych z HFrEF niż w subpopulacji chorych bez HFrEF w szczególności w zakresie redukcji zgonów z przyczyny sercowo-naczyniowej i zgonów niezależnie od przyczyny.

Wyniki badania DEFINE-HF wykazały większą skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych: istotnie kliniczna (o co najmniej 5 pkt) poprawa jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-OS lub co najmniej 20% obniżenie poziomu NT-proBNP, istotna klinicznie (o co najmniej 5 pkt) poprawa jakości życia wg kwestionariusza KCCQ-OS lub KCCQ-CS w 6 tygodniu i 12 tygodniu. Wyniki analizy, podobnie jak w badaniu DAPA-HF, były spójne wśród chorych z lub bez cukrzycy typu 2, co wskazuje na **możliwość stosowania dapagliflozyny z wysoką skutecznością również u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2.**

Warto zwrócić uwagę, że wyniki badań wtórnych (rozdz. 4.1) opartych na badaniu DAPA-HF oraz badaniach włączonych jako dodatkowe dowody naukowe (badanie DEFINE-HF oraz wyniki badania DECLARE-TIMI 59 w subpopulacji chorych z HF; rozdz. 7) również wskazują na zmniejszenie ryzyka występowania hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, ryzyka występowania hospitalizacji z powodu HF, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu bez względu na przyczynę w grupie chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo (terapia standardowa).

Wykazane w badaniu DAPA-HF wyniki dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo są porównywalne z wynikami dla leku sakubitryl/walsartan (patrz tabela poniżej), który zalecany jest u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (populacja zbliżona do populacji wnioskowanej), zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (m.in.: *European Society of Cardiology, ESC 2016*), a w październiku 2016 r. uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną AOTMiT.

Tab. 48. Porównanie wyników skuteczności dla dapagliflozyny i sakubitryl/walsartan na podstawie badania DAPA-HF i PARADIGM-HF.

Punkt końcowy	DAPA-HF DAPA vs PLA	PARADIGM-HF SAC/VAL vs ENA*
Pogorszenie niewydolności serca ** lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,85]	HR=0,80 [95%CI: 0,73; 0,87]
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83]	HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,89]
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	HR=0,82 [95%CI: 0,69; 0,98]	HR=0,80 [95%CI: 0,71; 0,89]
Zgon niezależnie od przyczyny	HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97]	HR=0,84 [95%CI: 0,76; 0,93]

*SAC/VAL - sakubitryl/walsartan; ENA - enalapryl; ** w badaniu DAPA-HF pogorszenie zdefiniowane jako hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; w badaniu PARADIGM-HF pierwsza hospitalizacja z powodu HF

Biorąc pod uwagę porównywalne wyniki dla dapagliflozyny (badanie DAPA-HF) i leku skaubitryl/walsartan (badanie PARADIGM-HF) w podobnych populacjach chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, można założyć, że najnowsze aktualizacje wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu niewydolności serca będą uwzględniać również dapagliflozynę.

Podsumowując, stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją twardych punktów końcowych w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, redukcją hospitalizacji czy pilnych wizyt z powodu niewydolności serca, redukcją zgonów z powodów sercowo-naczyniowych i zgonów niezależnie od przyczyny, a także istotną klinicznie poprawą jakości życia, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym. Wykazane w badaniu DAPA-HF korzyść ze strony układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem dapagliflozyny u chorych bez cukrzycy typu 2 potwierdzają wcześniejsze sugestie, że stosowanie inhibitorów SGLT2 może mieć korzystne działanie inne niż obniżanie poziomu glukozy (McMurray 2019a).

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u dorosłych chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu że dapagliflozyna dodawana będzie jako do aktualnego leczenia).

Do 21 października 2020 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ostatecznie analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DAPA-HF jako badaniu przeprowadzonym w populacji zgodnej z populacją wnioskowaną. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Analiza skuteczności na podstawie wyników populacji ITT badania DAPA-HF wykazała:

- **30% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p<0,05$);
 - hospitalizację z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83], $p<0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,05; -0,02], $p<0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=28 [95%CI: 19; 54]);
- **30% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca** (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p<0,05$);
 - hospitalizację z powodu HF lub pilną wizytę z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83], $p<0,0001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], $p<0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=27 [95%CI: 18; 52]);
- **26% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,85], $p<0,001$);

- o pierwszorzędowy złożony punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,84], $p<0,0001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], $p<0,0001$; NNT_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 15; 38]);
- **25% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** (HR=0,75 [95%CI: 0,65; 0,85], $p<0,05$);
 - o hospitalizację z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż HF (OR=0,73 [95%CI:0,63; 0,84], $p<0,001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], $p<0,001$; NNT_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 15; 39]);
- **18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** (HR=0,82 [95%CI:0,69; 0,98], $p<0,05$);
 - o zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,81 [95%CI: 0,67; 0,98], $p=0,03$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,002], $p=0,03$; NNT_{18,2 mies.}=52 [95%CI: 28; 497]);
- **17% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny** (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], $p<0,05$);
 - o zgon niezależnie od przyczyny raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,82 [95%CI: 0,69; 0,97], $p=0,02$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,004], $p=0,02$; NNT_{18,2 mies.}=45 [95%CI: 25; 288]);
- występowanie pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano z mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], $p=ns$; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,002], $p=ns$; NNT_{18,2 mies.}=na).

W badaniu DAPA-HF przeprowadzono również ocenę pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach chorych, w tym u chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. **W badaniu wykazano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny o 25% u chorych z współistniejącą cukrzycą typu 2 (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90]) oraz o 27% u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 (HR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,88]).**

Ponadto, w zakresie jakości życia wg kwestionariusza KCCCQ-TSS (objawy) analiza skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie **większą poprawę jakości życia** od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo (MD=2,80 [95%CI: 1,72; 3,88], $p<0,0001$).
- istotnie statystycznie **większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie)**, 10 pkt lub 15 pkt w ramieniu DAPA

w porównaniu do placebo ($OR_1=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,23], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=14$ [95%CI: 10; 23]; $OR_2=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=15$ [95%CI: 11; 25]; $OR_3=1,14$ [95%CI: 1,07; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=18$ [95%CI: 12; 35]);

- istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo ($OR=0,84$ [95%CI: 0,78; 0,90], $p<0,0001$).

W zakresie jakości życia wg kwestionariusza KCCCQ-CSS (funkcje fizyczne i objawy): analiza skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie **większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo ($OR_1=1,18$ [95%CI: 1,10; 1,26], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=12$ [95%CI: 9; 18]; $OR_2=1,19$ [95%CI: 1,12; 1,26], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=12$ [95%CI: 9; 17]; $OR_3=1,14$ [95%CI: 1,08; 1,21], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=17$ [95%CI: 12; 31]);
- istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo ($OR=0,86$ [95%CI: 0,81; 0,92], $p<0,0001$).

W zakresie jakości życia wg kwestionariusza KCCCQ-OSS (funkcje fizyczne, objawy, jakość życia, funkcje społeczne): analiza skuteczności wykazała:

- istotnie statystycznie **większe odsetki chorych z poprawą jakości życia o co najmniej 5 pkt (poprawa istotna klinicznie), 10 pkt lub 15 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu z placebo ($OR_1=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,23], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=14$ [95%CI: 10; 23]; $OR_2=1,15$ [95%CI: 1,08; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=15$ [95%CI: 11; 25]; $OR_3=1,14$ [95%CI: 1,07; 1,22], $p<0,0001$; $NNT_{8\text{ mies.}}=18$ [95%CI: 12; 35]);
- istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie jakości życia o co najmniej 5 pkt** w ramieniu DAPA w porównaniu do placebo ($OR=0,84$ [95%CI: 0,78; 0,90], $p<0,0001$).

Analiza liczby zdarzeń w zakresie analizy skuteczności na podstawie wyników populacji ITT badania DAPA-HF wykazała, że w ramieniu DAPA obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej na 100 pacjento-lat, mniej hospitalizacji z powodu HF lub pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat, mniej hospitalizacji z powodu HF na 100 pacjento-lat, mniej pilnych wizyt z powodu HF na 100 pacjento-lat, mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat, mniej hospitalizacji z powodu HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat, mniej zdarzeń pogorszenia czynności nerek na 100 pacjento-lat oraz obserwowano mniej zgonów niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników populacji oceny bezpieczeństwa badania DAPA-HF wykazała:

- **porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** w obu grupach badania DAPA-HF ($OR=0,95$ [95%CI: 0,73; 1,25], $p=ns$; $RD=-0,002$ [95%CI: -0,01; 0,01], $p=ns$; $NNH_{8,2\text{ mies.}}=na$);

- **porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia** w obu grupach z wyjątkiem:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń prowadzących do zgonu) - istotnie statystycznie **mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA** (OR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,93], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,002; NNH_{18,2 mies.}=na);
- istotnie statystycznie **większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu DAPA** w porównaniu do PLA (OR=1,26 [95%CI: 1,03; 1,53], p=0,02; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,02; NNH_{18,2 mies.}=51 [95%CI: 27; 349]);
- istotnie statystycznie **mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki w ramieniu DAPA** w porównaniu do PLA (OR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], p=0,006; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; 0,01], p=0,005; NNH_{18,2 mies.}=na);
- istotnie statystycznie **większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki w ramieniu DAPA** w porównaniu do PLA (OR=1,73 [95%CI: 1,06; 2,85], p=0,03; RD=0,01 [95%CI: 0,001; 0,01], p=0,03; NNH_{18,2 mies.}=131 [95%CI: 69; 1 206]).

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów

Z uwagi na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu niewydolności serca w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i objawami w klasie II-IV NYHA utrzymującymi się pomimo stosowanej terapii.

Do 21 października 2020 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie DAPA-HF) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznąwą niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure and a reduced ejection fraction*, HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Badanie DAPA-HF to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędów systematycznych w zakresie większości domen (z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”) zgodnie z oceną wg Cochrane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu DAPA-HF jako badaniu przeprowadzonym w populacji zgodnej z populacją wnioskowaną.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na większą skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo (tj. kontynuacja dotychczas stosowanej terapii) w zakresie większości punktów końcowych analizowanych w badaniu DAPA-HF.

W populacji ITT badania DAPA-HF, a więc populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej, raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść dapagliflozyny:

- mniejsze o 26% ryzyko wystąpienia pogorszenia niewydolności serca (zdefiniowanego jako hospitalizacja lub pilna wizyta prowadząca do leczenia dożylnego niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo;

- mniejsze o 30% ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo;
- mniejsze o 30% ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo;
- mniejsza o 57% szansa wystąpienia pilnej wizyty z powodu HF w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo;
- mniejsze o 18% ryzyko wystąpienia występowanie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo;
- mniejsze o 25% ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo;
- mniejsze o 17% ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo.

Analiza jakości życia w populacji ITT w badaniu DAPA-HF wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem KCCCQ-TSS o średnio 2,8 pkt w porównaniu z placebo. Wykazano również prawie 1,2-krotnie większą szansę poprawy jakości życia o co najmniej 5 (poprawa istotna klinicznie), 10 i 15 punktów w każdej skali: KCCCQ-TSS, KCCCQ-CSS i KCCCQ-OSS w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że dapagliflozyna jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów z niewydolnością serca, a większość zdarzeń niepożądanych analizowanych w badaniu DAPA-HF raportowano z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu do placebo.

Powyższe wyniki jednoznacznie wykazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o 30% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, istotnie statystycznie mniejszym o 30% ryzykiem hospitalizacji lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), istotnie statystycznie mniejszym o 26% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy), istotnie statystycznie mniejszym o 25% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności lub zgonu z przyczyny sercowej naczyniowej (złożony punkt końcowy) oraz istotnie statystycznie mniejszym o 18% ryzykiem zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo kardiologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że w badaniu wykazano również redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 17%.

Wyniki badania DAPA-HF wykazały również, że współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z niewydolnością serca nie miało znacznego (różnica 2% w wartości redukcji ryzyka) wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Efekt leczenia dapagliflozyną u chorych z niewydolnością serca w zakresie pogorszenia niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (złożony punkt końcowy) można było obserwować już

w początkowych etapach leczenia, a istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie DAPA w porównaniu do placebo obserwowano już [REDACTED] (dane AstraZeneca).

Dapagliflozyna na ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z niewydolnością serca w badaniu DAPA-HF. Dapagliflozyna była dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych była na poziomie grupy placebo.

Z uwagi na brak finansowania w Polsce substancji czynnych w leczeniu niewydolności serca, przy objawach utrzymujących się pomimo stosowania ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane MRA, dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym. W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i dwukrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska - 511 hospitalizacji w Polsce (według najnowszych danych MZ 2020 - 726 hospitalizacji) w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.(OECD 2019), dapagliflozyna przez 30% redukcję częstości hospitalizacji stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną również w wymiarze ekonomicznym. **Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w leczenie niewydolności serca zapewni dostęp do terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności chorych na twardych punktach końcowych oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.**

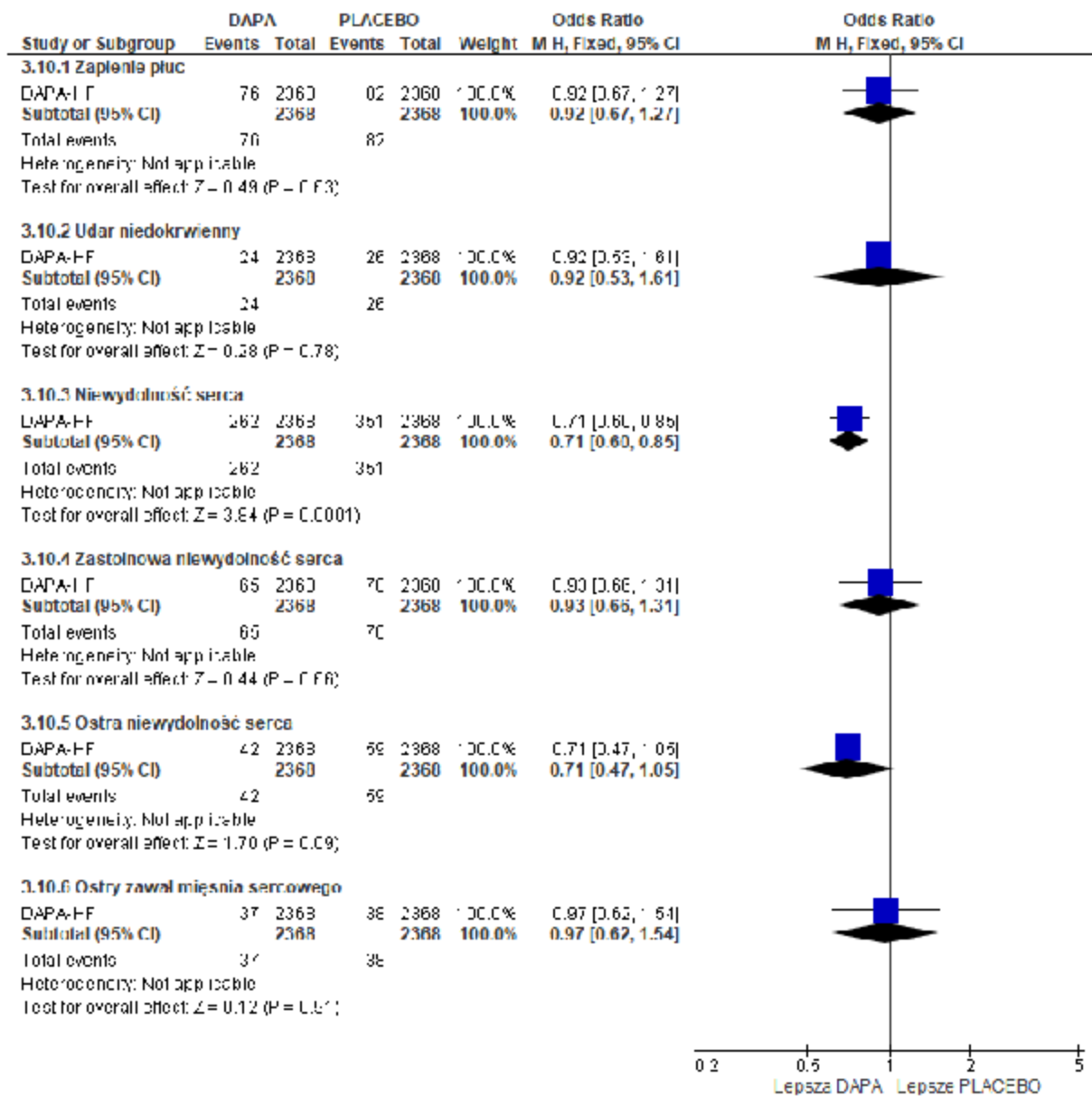
14 Aneks

14.1 Analiza bezpieczeństwa - poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

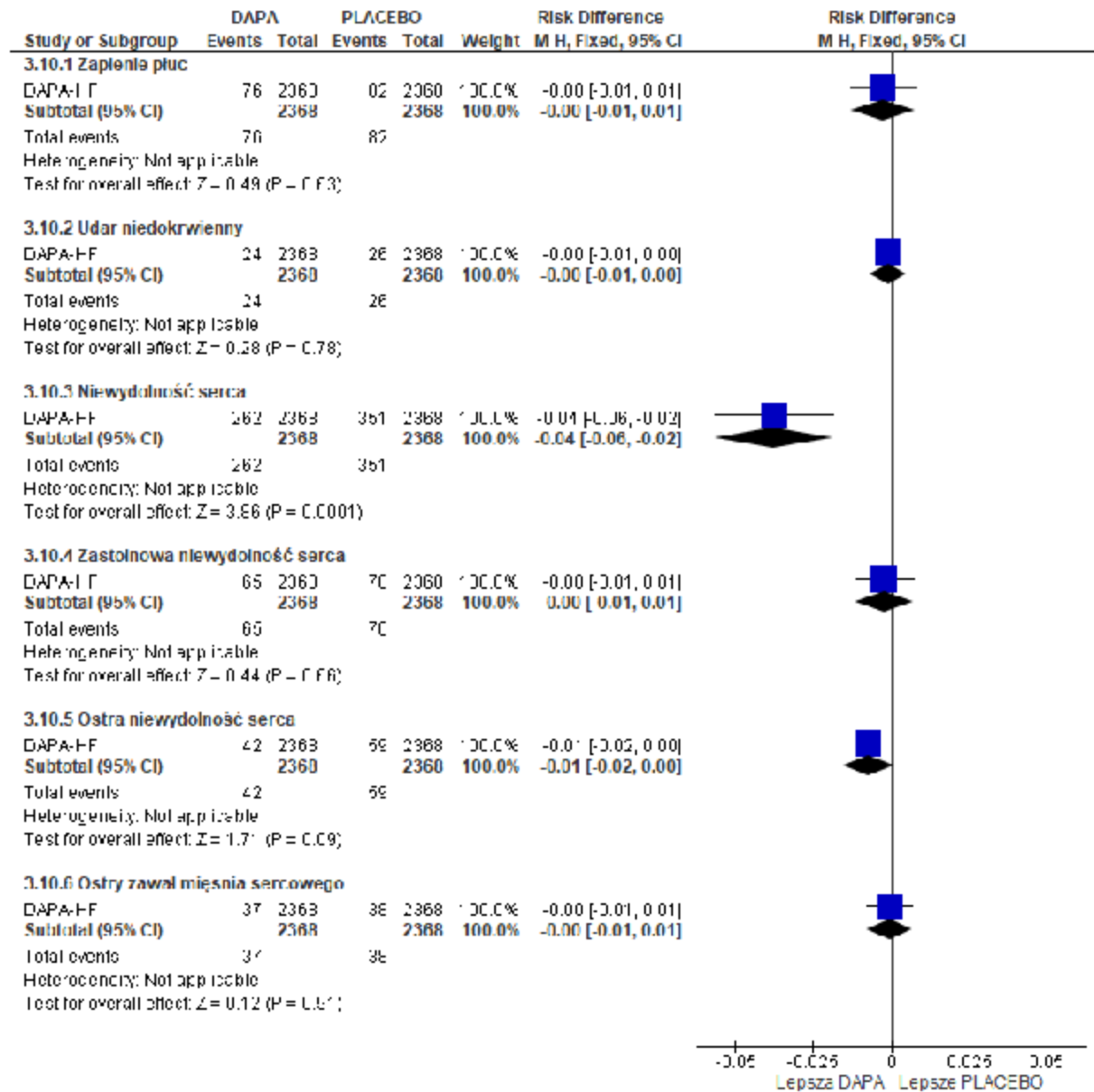
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie płuc	2 368/ 2 368	0,92 [0,67; 1,27]	p=ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Udar niedokrwienny	2 368/ 2 368	0,92 [0,53; 1,61]	p=ns	-0,001 [-0,01; 0,005]	p=ns	na
Niewydolność serca	2 368/ 2 368	0,71 [0,60; 0,85]	p=0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02]	p=0,0001	na
Zastoinowa niewydolność serca	2 368/ 2 368	0,93 [0,66; 1,31]	p=ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Ostra niewydolność serca	2 368/ 2 368	0,71 [0,47; 1,05]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,001]	p=ns	na
Ostry zawał mięśnia sercowego	2 368/ 2 368	0,97 [0,62; 1,54]	p=ns	-0,0004 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Częstoskurcz komorowy	2 368/ 2 368	0,62 [0,40; 0,96]	p=0,03	-0,01 [-0,02; -0,001]	p=0,03	na
Przewlekła niewydolność serca	2 368/ 2 368	0,82 [0,49; 1,36]	p=ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	p=ns	na
Migotanie przedsionków	2 368/ 2 368	0,66 [0,40; 1,09]	p=ns	-0,01 [-0,01; 0,001]	p=ns	na
Niestabilna dławica piersiowa	2 368/ 2 368	0,70 [0,40; 1,22]	p=ns	-0,004 [-0,01; 0,002]	p=ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	2 368/ 2 368	0,50 [0,30; 0,82]	p=0,006	-0,01 [-0,02; -0,003]	p=0,005	na
Zgon	2 368/ 2 368	1,00 [0,67; 1,50]	p=ns	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	na

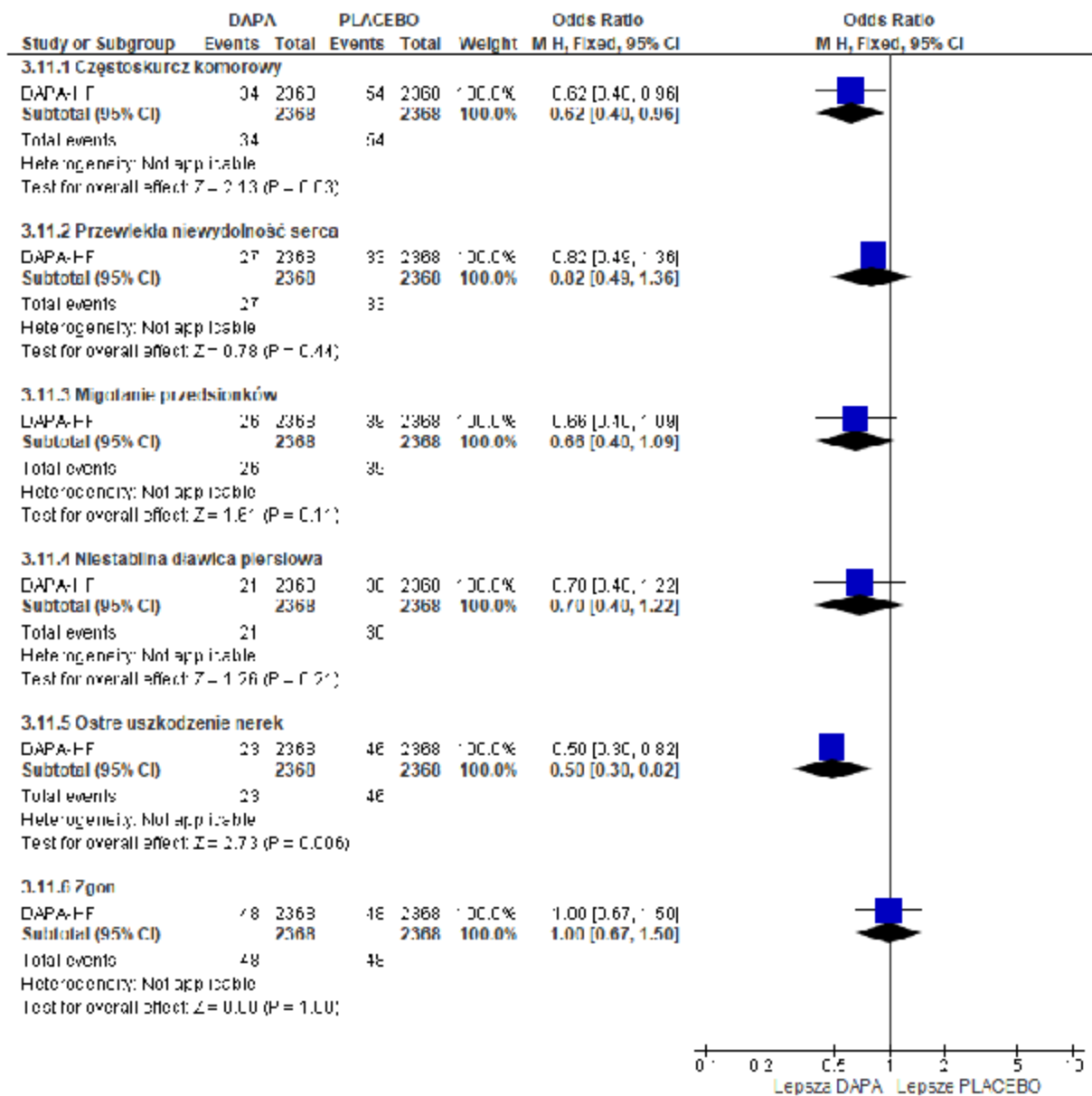
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 1 (OR).



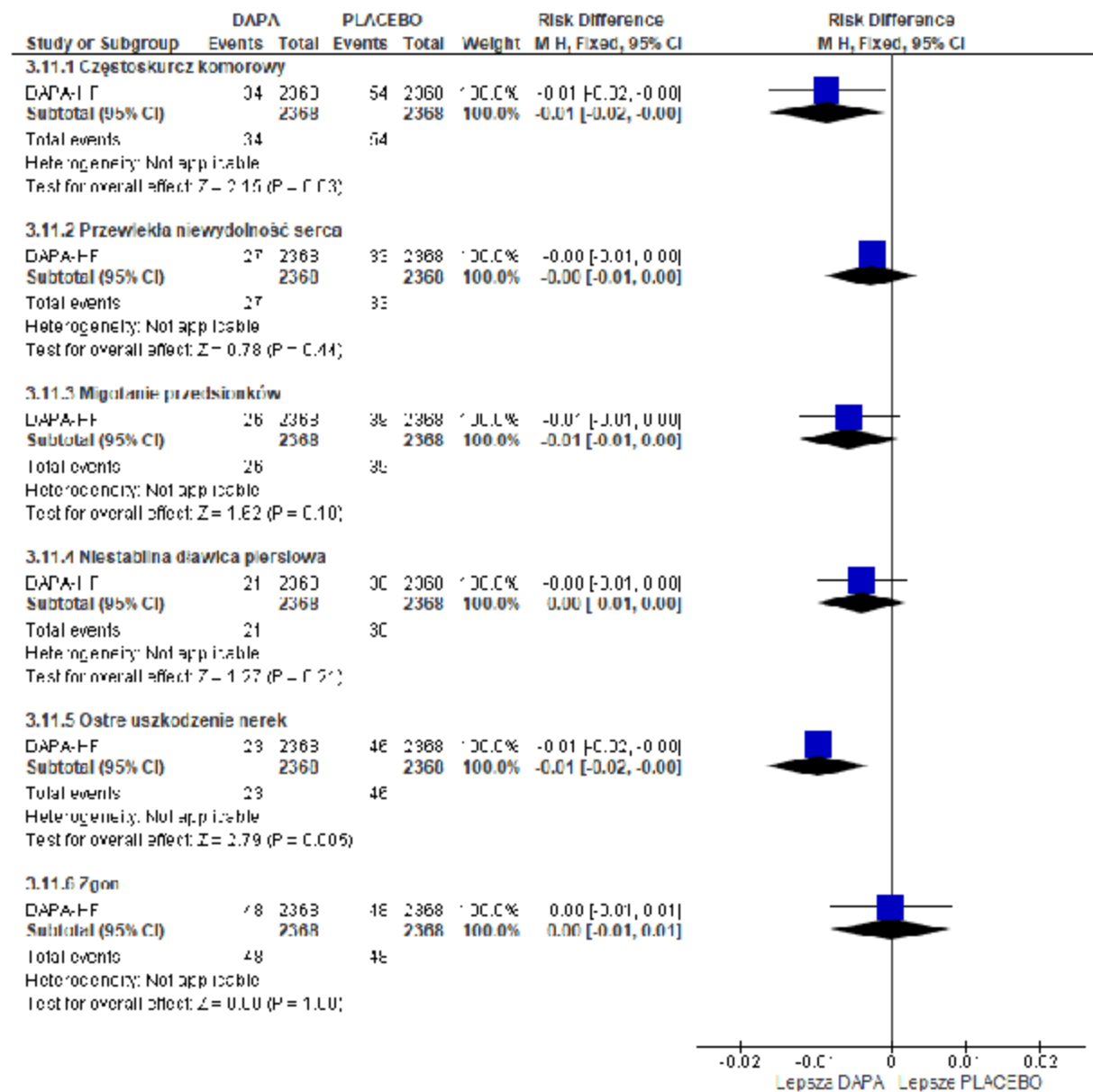
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).



Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 2 (OR).



Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).



14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 50. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 51. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosił żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 29.10.2020 r.]

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 52. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	DAPA-HF McMurray 2019a Kosiborod 2020	Publikacje pełnotekstowe: <ol style="list-style-type: none"> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Böhlhávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction., <i>N Engl J Med.</i>, 2019, 381(21):1995-2008. Kosiborod M. N., Jhund P. S., Docherty K. F., Diez M., Petrie M. C., Verma S., Nicolau J. C., Merkely B., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Martinez F. A., Ponikowski P., Sabatine M. S., Solomon S. D., Bengtsson O., Lindholm D., Niklasson A., Sjöstrand M., Langkilde A. M., McMurray J. J. V., . Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Results From the DAPA-HF Trial, <i>Circulation</i>, 2020, 141: 90-99. Martinez F. A., Serenelli M., Nicolau J. C., Petrie M. C., Chiang C. E., Tereshchenko S., Solomon S. D., Inzucchi S. E., Køber L., Kosiborod M. N., Ponikowski P., Sabatine M. S., DeMets D. L., Dutkiewicz-Piasecka M., Bengtsson O., Sjöstrand M., Langkilde A. M., Jhund P. S., McMurray J. J. V, Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF, <i>Circulation</i>, 2020, 141 (2), 100-111. McMurray J. J. V., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Kosiborod M. N., Langkilde A. M., Martinez F. A., Bengtsson O., Ponikowski P., Sabatine M. S., Sjostrand M., Solomon S. D., on behalf of the DAPA-HF Committees and Investigators, The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics, <i>European Journal of Heart Failure</i>, 2019, 21, 1402-1411. McMurray J. J. V., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Kosiborod M. N., Langkilde A. M., Martinez F. A., Bengtsson O., Ponikowski P., Sabatine M. S., Sjostrand M., Solomon S. D., on behalf of the DAPA-HF Committees and Investigators, A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF), <i>European Journal of Heart Failure</i>, 2019, 21, 5, 665-675. Dewan, P., Solomon, S. D., Jhund P. S., Inzucchi S. E., et al., Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF." <i>European Journal of Heart Failure</i>, 2020, 22(7): 1247-1258. Docherty, K. F., Jhund P. S., Anand I., Bengtsson O. Bohn M. et al., Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF, <i>Circulation</i>, 2020, 42(17):1623-1632.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>8. Docherty, K. F., Jhund P. S., Inzucchi S. E., Kober L., Kosiborod M. N., et al., Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy, <i>European Heart Journal</i>, 2020, 41, 25, 2379-2392.</p> <p>9. Jackson, A. M., Dewan P., Anand I. S., et al., Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF, <i>Circulation</i>, 2020, 142(11): 1040-1054.</p> <p>10. Jhund, P. S., Solomon S. D., Docherty K. F., Heerspink H. J. L., et al., Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF, <i>Circulation</i>, 2020. [Article in Press]</p> <p>11. Petrie, M. C., Verma S., Docherty K. F., Inzucchi S. E., Anand I., et al., Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes., <i>JAMA</i>, 2020, 323(14): 1353-1368.</p> <p>12. Serenelli, M., Böhm M., Inzucchi S. E., Kober L., Kosiborod M. N., et al., Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)., <i>Eur Heart J</i>, 2020, 41(36): 3402-3418.</p> <p>13. Solomon, S. D., Jhund P. S., Clagget B. L., Dewan P., et al., Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial." <i>JACC Heart Fail</i>, 2020, 8(10): 811-818.</p> <p>Abstrakty:</p> <p>1. Jhund, P., Adamson C., Inzucchi S. E., Kosiborod M., Martinez F., et al., Effect of treatment with dapagliflozin is consistent across the range of body mass index in patients with HFrEF: an analysis of the DAPA-HF trial., <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, 2020, 75(11): 673.</p> <p>2. Kober L., Docherty K., Inzucchi S. e., Jhund P., et al., Dapagliflozin improves outcomes irrespective of nt-probnp concentration in patients with hfref: an analysis of the dapa-hf trial, <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, 2020, 75(11): 675.</p> <p>3. McMurray, J., Boehm M., Serenalli M., Inzucchi S. E., et al., Effect of treatment with dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in patients with HFrEF: an analysis of DAPA-HF trial, <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, 2020, 75(11): 849.</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Dodatkowe dowody naukowe		
1	DEFINE-HF	<p>Publikacja pełnotekstowa: Nassif M. E., Windsor S. L., Tang F., Khariton Y., Husain M., Inzucchi S. E., McGuire D. K., Pitt B., Scirica B. M., Austin B., Drazner M. H., Fong M. W., Givertz M. M., Gordon R. A., Jermyn R., Katz S. D., Lamba S., Lanfear D. E., LaRue S. J., Lindenfeld J., Malone M., Margulies K., Mentz R. J., Mutharasan R. K., Pursley M., Umpierrez G., Kosiborod M., Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial, <i>Circulation</i>, 2019, 140 (18), 1436-1476.</p> <p>Abstrakt: Kosiborod M., Nassif M., Windsor S., Tang F., Khariton Y., Austin B., Umpierrez G., Lamba S., Katz S., Fong M., Husain M., Inzucchi S., McGuire D., Pitt B., Scirica B., Effects of Dapagliflozin on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with Heart Failure with</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Reduced Ejection Fraction with and without Diabetes - The Define-HF Trial, Journal of Cardiac Failure, 2019, 25, 11, 937-938.
2	DECLARE-TIMI 58 (Kato 2019)	Kato E. T., Silverman M. G., Mosenzon O., Zelniker T. A., Cahn A., Furtado R. H. M., Kuder J., Murphy S. A., Bhatt D. L., Leiter L. A., McGuire D. K., Wilding J. P. H., Bonaca M. P., Ruff C. T., Desai A. S., Goto S., Johansson P. A., Gause-Nilsson I., Johanson P., Langkilde A. M., Raz I., Sabatine M. S., Wiviott S. D., Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus, Circulation, 2019, 139(22), 2528-2536.
3	REFORM	1. Singh J. S. S., Mordi I. R., Vickneson K., Fathi A., Donnan P. T., Mohan M., Choy A. M. J., Gandy S., George J., Khan F., Pearson E. R., Houston J. G., Struthers A. D., Lang C. C., Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial, Diabetes Care, 2020, 43(6), 1356-1359. 2. Singh J. S. S., Fathi A., Vickneson K., Mohapradeep I. M., Houston J. G., Pearson E. R., Struthers A. D., Lang C. C., Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design, Cardiovascular Diabetology, 2016, 15:97.
Badania włączone do porównania pośredniego		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Aimo 2020	Aimo, A., K. Pateras, et al., Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis., Cardiovasc Drugs Ther., 2020, 44(1):103-110.
2	Zheng 2020	Zheng, X. D., Qu Q., Jiang X-Y., Wang Z-Y., Tang C., Sun J-Y., Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Events, Death, and Safety Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis., Am J Cardiovasc Drugs., 2020. [Online ahead of print.]

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 53. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Cefalu W. T., Leiter L. A., de Bruin T. W. A., Gause-Nilsson I., Sugg J., Parikh S., Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension, Diabetes Care, 2015, 38(7), 1218-1227.	Niewłaściwa populacja (chorzy z cukrzycą, w subpopulacji chorzy z zastoinową niewydolnością serca).
2	Yoshihara F., Imazu M., Hamasaki T., Anzai T., Yasuda S., Ito S., Yamamoto H., Hashimura K., Yasumura Y., Mori K., Watanabe M., Asakura M., Kitakaze M., on behalf of the DAPPER investigators and study coordinators, An Exploratory Study of Dapagliflozin for the Attenuation of Albuminuria in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus (DAPPER), Cardiovascular Drugs and Therapy, 2018, 32(2), 183-190.	Niewłaściwa populacja (chorzy z cukrzycą i zastoinową niewydolnością serca); opis badania DAPPER, brak wyników.
Badanie pierwotne - efektywność praktyczna		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Arnold S. V., Inzucchi S. E., Tang F., McGuire D. K., Mehta S. N., Maddox T. M., Goyal A., Sperling L. S., Einhorn D., Wong N. D., Khunti K., Lam C. SP., Kosiborod M., Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR [®] Research to Practice project, <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , 2017, 24(15), 1637-1645.	Nieprawidłowa populacja (brak wyników dla subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
2	Birkeland K. I., Jorgensen M. E., Carstensen B., Persson F., Gulseth H. L., Thuresson M., Fenici P., Nathanson D., Nystrom T., Eriksson J. W., Badegrad J., Norhammar A., Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis, <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> , 2017, 5(9), 709-717.	Nieprawidłowa populacja - brak oddzielnych wyników dla inhibitorów SGLT2 (DAPA-94%) w subpopulacji chorych z HF.
3	Cavender M. A., Norhammar A., Birkeland K. I., Jørgensen M. E., Wilding J. P., Khunti K., Fu A. Z., Bodegård J, Blak BT, Wittbrodt E, Thuresson M, Fenici P, Hammar N, Kosiborod M; CVD-REAL Investigators and Study Group, SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2018, 71(22), 2497-2506.	Niewłaściwa interwencja - wyniki ogólnie dla inhibitorów SGLT2.
4	Dawwas G. K., Smith S. M., Park H., Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes, <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2019, 21(1), 28-36.	Niewłaściwa populacja (brak informacji odnośnie chorych z niewydolnością serca).
5	Kim YG., Han S. J., Kim D. J., Lee KW., Kim H. J., Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study, <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 2018, 17:91.	Niewłaściwa populacja i interwencja (brak wyników dla dapagliflozyny w subpopulacji chorych z HF).
6	Kosiborod M., Burkeland K. I., Cavender M. A., Fu A. Z., Wilding J. P., Khunti K., Holl R. W., Norhammer A., Jorgensen M. E., Pharm E. T., W., Thuresson M., Bodegard J., Hammar N., Fenici P., on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group, Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study, <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2018, 20(8), 1983-1987.	Niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
7	Kosiborod M., Cavender M. A., Fu A. Z., Wilding J. P., Khunti K., Holl R. W., Norhammer A., Jorgensen M. E., Pharm E. T., W., Thuresson M., Arya N., Bodegrad J., Hammar N., Fenici P., on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group, Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors), <i>Circulation</i> , 2017, 136, 249-259.	Niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
8	Kosiborod M., Lam C. S. P., Kohsaka S., Kim D. J., Karasik A., Shaw J., Tangri N., Goh S. Y., Thuresson M., Chen H., Surmont F., Hammar N., Fenici P., CVD-REAL Investigators and Study Group, Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2018, 71(23), 2628-2639.	Niewłaściwa populacja (brak wyników dla dapagliflozyny w subpopulacji chorych z HF).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Maclsaac R. J., Ekinci E. I., Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: SGLT2 inhibitors in the real world, <i>Annals of translational medicine</i> , 2017, 5(23),:474.	Poglądowy charakter publikacji.
10	Norhammar A., Bodegard J., Nystrom T., Thuresson M., Nathanson D., Eriksson J. W., Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study, <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2019, 21(5), 1136-1145.	Niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
11	Pastrernak B., Ueda P., Eliasson B., Svensson M., Franzen S., Gudbjörnsdottir S., Hveem K., Jonasson C., Wintzell V., Melbye M., Svanstrom H., Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study, <i>BMJ</i> , 2019, 366:l4772.	Niewłaściwa interwencja (wyniki łącznie dla inhibitorów SGLT2, brak wyników dla DAPA).
12	Persson F., Nyström T., Jørgensen M. E., Carstensen B., Gulseth H. L., Thuresson M., Fenici P., Nathanson D., Eriksson J. W., Norhammar A., Bodegard J., Birkeland K. I., Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study, <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2018, 20(2), 344-351.	Niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
13	Ryan P. B., Buse J. B., Schuemie M. J., DeFalco F., Yuan Z., Stang P. E., Berlin J. A., Rosenthal N., Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D), <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2018, 20(11), 2585-2597.	Niewłaściwa interwencja (wyniki łącznie dla inhibitorów SGLT2, brak wyników dla DAPA).
14	Shao SC., Chang KC., Hung MJ., Yang NI., Chan YY., Chen HY., Kao Yang, YH., Chia-Cheng Lai E., Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs. empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study, <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 2019, 18:120.	Niewłaściwa populacja (chorzy z HF wykluczeni z badania).
15	Udell J. A., Yuan Z., Rush T., Sicignano N. M., Galitz M., Rosenthal N., Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World), <i>Circulation</i> , 2017, 137, 1450-1459.	Niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
Opracowania wtórne		
1	Al-Temani, A. H., E. M. Abutalebqisi, et al., Dapagliflozin effects on hospitalization for heart failure reduction, and major adverse cardiovascular events., <i>Australasian Medical Journal</i> , 2020, 13(1): 16-25	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
2	Ghosal, S., Sinha B., Translating the statistical benefits of SGLT-2 inhibitors on cardio-renal outcomes into clinical practice, <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> , 2020, 13(5): 545-551.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
3	Giugliano D., Maiorino M. I., Longo M., Bellastella G., Chiodini P., Esposito K., Type 2 diabetes and risk of heart failure: a	Niewłaściwa populacja i interwencja (brak wyników dla

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials, <i>Endocrin</i> , 2019, 65(1), 15-24.	dapagliflozyny w subpopulacji chorych z HF)
4	Khan M. S., Tahhan A. S., Vaduganathan M., et al., Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials, <i>European Journal of Heart Failure</i> , 2020, 22(6): 1032-1042.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
5	Kosiborod M., Gause-Nilsson I., Xu J., Sonesson C., Johnsson E., Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure, <i>Journal of Diabetes and Its Complications</i> , 2017, 31, 1215-1221.	Niewłaściwa populacja (chorzy z cukrzycą i zastoinową niewydolnością serca)
6	Singh A. K., Singh R., Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies, <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> , 2019, 12(4):299-308.	Niewłaściwa populacja i interwencja (brak wyników dla dapagliflozyny w subpopulacji chorych z HF)
7	Sinha B., Ghosal S., Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis, <i>Diabetes Therapy</i> , 2019, 10(3), 891-899.	Brak informacji odnośnie populacji chorych.
8	Tang H., Fang Z., Wang T., Cui W., Zhai S., Song Y., Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality among Patients with Type 2 Diabetes Patients, <i>The American Journal of Cardiology</i> , 2016, 118 (11), 1774-1780.	Niewłaściwa populacja i interwencja (brak wyników dla dapagliflozyny w subpopulacji chorych z HF); występowanie niewydolność serca jako punkt końcowy.
9	Toulis K. A., Willis B. H., Marshall T., Kumarendran B., Gokhale K., Ghosh S., Thomas G. N., Cheng K. K., Narendran P., Hanif W., Nirantharakumar K., All-Cause Mortality in Patients With Diabetes Under Treatment With Dapagliflozin: A Population-Based, Open-Cohort Study in The Health Improvement Network Database, <i>The journal of clinical endocrinology and metabolism</i> , 2017, 102 (5), 1719-1725.	Niewłaściwa populacja (brak wyników w subpopulacji chorych z niewydolnością serca).
10	Usman M. S., Siddiqi T. J., Memon M. M., Khan M. S., Rawasia W. F., Ayub M. T., Sreenivasan J., Golzar Y., Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis, <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , 2018, 25(5), 495-502.	Niewłaściwa populacja (wyniki w populacji chorych z cukrzycą).
	Wu J. H. Y., Foote C., Blomster J., Toyama T., Perkovic V., Sundstrom J., Neal B., Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> , 2016, 4, 411-419.	Niewłaściwa populacja (wyniki w populacji chorych z cukrzycą).

14.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

BADANIE PIERWOTNE

Tab. 54. Krytyczna ocena badania DAPA-HF.

DAPA-HF					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
miedzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	40 ośrodków w: Argentynie, Brazylii, Bułgarii, Kanadzie, Chinach, Republice Czeskiej, Danii, Niemczech, Indiach, Japonii, Holandii, Polsce, Rosji, Szwecji, Tajwanie, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, na Węgrzech i na Słowacji	dorośli chorzy (wiek ≥ 18 lat) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową ($<40\%$), klasa II-IV NYHA (mediana obserwacji 18,2 mies. [zakres: 0-27,8 mies.]])	<ul style="list-style-type: none"> DAPA (10 mg raz dziennie): 2 373; PLA (raz dziennie): 2 371 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; łączna liczba hospitalizacji (pierwsza i kolejne) z powodu niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; jakość życia wg kwestionariusza KCCQ; pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy): co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek; zgon niezależnie od przyczyny; zmiany parametrów chemicznych/hematologicznych; ocena bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane) <p>Pozostałe punkty końcowe^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy (rozszerzenie punkt końcowego dotyczącego pogorszenia HF): zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF lub udokumentowane pogorszenie objawów HF prowadzące do rozpoczęcia nowego leczenia HF lub zmiany doustnej terapii HF (np. zwiększenie dawki diuretyków), utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie; zmiana klasy NYHA (w stosunku do wyjściowej); odsetek chorych z nową zdiagnozowanym migotaniem przedsionków w czasie trwania badania; 	AOTMiT: IIA Jadad: 5

DAPA-HF					
				<ul style="list-style-type: none"> • stężenie potasu w surowicy: >6,0 lub >5,5 lub <3,5 lub <3,0 mmol/L (pierwsze wystąpienie); • podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z najnowszymi wynikami) - liczba zdarzeń; • odsetek chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 podczas trwania badania; • zmiana HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana skurczowego ciśnienia krwi w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; • zawał mięśnia sercowego (śmiertelny lub nie); • udar (śmiertelny lub nie) niezależnie od przyczyny; • jakość życia wg kwestionariuszy PGIC i PGIS; • jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • stwierdzona, udokumentowana objawowa (NYHA II-IV) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF) od co najmniej 2 miesięcy, leczona farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano; • LVEF <40% w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; • NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (lub ≥ 400 pg/ml w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w elektrokardiografii wymagane było NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu HF; • pacjenci stosujący terapie urządzeniami wspomagającymi (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca lub oba) i standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakybitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; • pisemna, świadoma zgoda przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem 			<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie nietolerancji (niedopuszczalne zdarzenia niepożądane) na inhibitor SGLT2; • cukrzyca typu 1; • objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi <95 mmHg; • eGFR <30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (lub szybko zmniejszająca się czynność nerek); • ostra niewyrównana niewydolność serca lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; • MI, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania; • kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą używać medycznie zaakceptowanych metod antykoncepcji uznanych za wiarygodne w ocenie badacza lub kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego podczas włączania do badania lub w momencie randomizacji lub kobiety pierśią; • aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia w momencie podczas włączania do badania (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub leczonego raka płaskonabłonkowego); • wszelkie schorzenia poza chorobami sercowo-naczyniowymi i chorobami nerek 		
Komentarz:					
-					

KOCQ - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PGIC - Patient Global Impression of Change; PGIS - Patient global impression of severity; EQ-5D-5L - EuroQol five-dimensional five-level questionnaire; *opisane w protokole badania;

BADANIA WTÓRNE

Tab. 55. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Aimo 2020.

Aimo 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	randomizowane badania kliniczne	chorzy z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową	Inhibitory SGLT-2 Sakubitryl /valsartan Vericiguat	<ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF; • zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; • hospitalizacja z powodu HF
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed i EMBASE z datą odcięcia 25 września 2020 r. za pomocą strategii wyszukiwania: "sacubitril valsartan" OR "sacubitril /valsartan" OR "LCZ696" OR "LCZ" OR "vericiguat" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "SGLT2" AND "heart failure" OR "heart failure with reduced ejection fraction"			6 badań, w tym badanie DAPA-HF uwzględnione w niniejszej analizie oraz wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacji chorych z HF (przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych; patrz rozdz. 7)	

Tab. 56. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zheng 2020.

Zheng 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	kontrolowane, randomizowane badania kliniczne	chorzy z niewydolnością serca	dapagliflozyna	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu HF; • zgon bez względu na przyczynę; • zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. major adverse cardiac events); • zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, EMBASE, Web of Science i Cochrane Library z datą odcięcia 15 lutego 2020 r.			4 badania, w tym badanie DAPA-HF uwzględnione w niniejszej analizie oraz badanie DEFINE-HF i wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacji chorych z HF (przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych; patrz rozdz. 7)	

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 57. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.5	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2.2, 5, 6	Ze względu na brak zidentyfikowanych refundowanych technologii medycznych, przeprowadzono porównanie z placebo.
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram AUOROM/PRISMA).....	32
Rys. 2. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DAPA-HF (OR).....	41
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DAPA-HF (RD).....	41
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).....	46
Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).....	46
Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).....	47
Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - zmiana współczynnika ryzyka w zależności od czasu, cz. 1 (dane AstraZeneca).....	47
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - zmiana współczynnika ryzyka w zależności od czasu, cz. 2 (dane AstraZeneca).....	48
Rys. 9. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, analiza podgrup - badanie DAPA-HF (HR) (McMurray 2019a).....	49
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).....	50
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).....	51
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR).....	51
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (OR).....	52
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF (RD).....	52
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (OR).....	53
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (RD).....	53
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF (HR).....	54
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (OR).....	55
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF (RD).....	55
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).....	56
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).....	56

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).....	56
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (OR).....	57
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (RD).....	58
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach (MD).....	59
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - objawy (OR) (Kosiborod 2020).....	60
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik kliniczny (OR) (Kosiborod 2020).....	61
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik całkowity (OR) (Kosiborod 2020).....	62
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (OR).....	62
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (RD).....	63
Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	66
Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	67
Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (OR).....	68
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (RD).....	69
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania (OR).....	72
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania (RD).....	73
Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).....	74
Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	74
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do pominięcia dawki (OR).....	75
Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do pominięcia dawki (RD).....	75
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki (OR).....	75
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki (RD).....	76

Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.1 (OR).....	78
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.1 (RD).....	79
Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.2 (OR).....	80
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.2 (RD).....	81
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.3 (OR).....	82
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA VS PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDR cz.3 (RD).....	83
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 1 (OR).....	112
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).....	113
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 2 (OR).....	114
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).....	115

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	17
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.10.2020 r.	24
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.10.2020 r.	24
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 21.10.2020 r.	25
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 21.10.2020 r.	25
Tab. 6. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	30
Tab. 7. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	34
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	34
Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	35
Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	36
Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	36
Tab. 12. Charakterystyka pacjentów w badaniu DAPA-HF (populacja całkowita).	38
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	39
Tab. 14. Liczby chorych, którzy przegrali leczenie w badaniu DAPA-HF.	41
Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 21.01.2020 r.	42
Tab. 16. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.01.2020 r.	42
Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA.	44
Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.	46
Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - analizy liczby zdarzeń.	50
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.	50
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny- analizy liczby zdarzeń.	51
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF.	52
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF - analizy liczby zdarzeń.	53

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF.	53
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF- analizy liczby zdarzeń.	54
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pilna wizyta z powodu HF.	54
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF- analizy liczby zdarzeń.	55
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo- naczyniowej.	55
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo- naczyniowej- analizy liczby zdarzeń.	57
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.	57
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo- naczyniowej- analizy liczby zdarzeń.	58
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowej do wartości uzyskanej po 8 miesiącach.	59
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - objawy.	59
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik kliniczny.	60
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Jakość życia - wynik całkowity.	61
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek.	62
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek- analizy liczby zdarzeń.	63
Tab. 38. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA.	64
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. 6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	66
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia.	67
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania.	70
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	74
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do pominięcia dawki.	74
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Zdarzenie niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki.	75
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.	76
Tab. 46. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	93

Tab. 47. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	95
Tab. 48. Porównanie wyników skuteczności dla dapagliflozyny i sakubitryl/walsartan na podstawie badania DAPA-HF i PARADIGM-HF.	102
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	111
Tab. 50. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	116
Tab. 51. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	119
Tab. 52. Spis badań włączonych do przeglądu.....	124
Tab. 53. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	126
Tab. 54. Krytyczna ocena badania DAPA-HF.	130
Tab. 55. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Aimó 2020.	132
Tab. 56. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zheng 2020.	132
Tab. 57. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).	133

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Entresto 2016** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Entresto (sakubitryl/walsartan) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/AWA/AWA_OT_4350_17_%20Entresto_AWA_1.0_BIP.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- DECLARE-TIMI 58** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print].
- EMA Forxiga** European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf [dostęp: 30.10.2020 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicinal Agency; Clinical efficacy and safety: cardiovascular system: heart failure. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic heart failure. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- ESC/HFA 2019** Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Feb;22(2):196-213.
- ESC 2016** Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, 2016, 37, 2129-2200.
Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., et al., Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku, *Kardiologia Polska*, 2016, 74, 10, 1037-1147.
- ESC Congress 2019** ESC. Dapagliflozin reduces cardiovascular events in HFREF, not just diabetes. ESC Congress News 2019 - Paris, France. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Congresses/ESC%20Congress/Congress-News/2019/esc-congress-news-2019-monday.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
- ESC/HF 2019** Seferovic P. M., Coats A. J. S., Ponikowski P., et al., European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure, *European Journal of Heart Failure*, 2019, Dec 9. doi: 10.1002/ejhf.1673. [Epub ahead of print]
- FDA Forxiga** U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf [dostęp 30.10.2020 r.].

Forxiga ChPL	Forxiga®.Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
Green 2000	Green C. P., Porter C. B., Bresnahan D. R., Spertus J. A., Development and Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A New Health Status Measure for Heart Failure, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2000, 35, 5, 1245-1255.
GUS 2017	Dane GUS i Krajowego Rejestru Nowotworów za 2015 r. https://www.medonet.pl/narodowy-test-zdrowia-polakow/nowotwory,rak-w-liczbach--przybysza-chorych-na-nowotwory-w-polsce--infografika-,artykul,03977567.html [dostęp: 28.10.2020 r.]
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]</i> . The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
IG 2017	Łyszczarz B i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
KLR/PTK 2017	Nessler J, Władak A., Oleszczyk M., Grzybała-Głoińska K., Gackowski A., Zasady postępowania w niewydolności serca. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wydanie specjalne 2/2017. https://klrwp.pl/strona/434/zasady-postepowania-w-niewydolnosci-serca-2017/pl [dostęp: 27.10.2020 r.]
McMurray 2019a	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
McMurray 2019	McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2019 Nov;21(11):1402-1411.
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla województwa mazowieckiego. Ministerstwo Zdrowia. www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl [dostęp: 27.10.2020 r.]
MZ 2020	Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. http://analzy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca [dostęp: 27.10.2020 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r [dostęp: 28.10.2020 r.]
OECD 2019	OECD (2019), <i>Health at a Glance 2019: OECD Indicators</i> , OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en . [dostęp: 02.11.2020 r.]

- PARADIGM-HF** McMurray J. J. V., Packer M., Desai A. S., Gong J., Lefkowitz M. P., Rizkala A. R., Rouleau J. L., Shi V. C., Solomon S. D., Swedberg K., Zile M. R., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees, Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371, 11, 993-1004.
- PTK 2016** Niewydolność serca w Polsce -raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388.
- SIGN 2016** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. SIGN 147. March 2016. <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-chronic-heart-failure/>
<https://www.sign.ac.uk/media/1083/sign147.pdf> [dostęp: 15.01.202 r.]
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wiviott 2019** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print].