

Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu niewydolności serca

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

Autorzy

[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	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	12
2 Problem zdrowotny	14
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	14
2.1.1 Klasyfikacja.....	14
2.1.2 Etiologia i patogeneza	17
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania.....	19
2.1.4 Rozpoznawanie.....	25
2.1.5 Epidemiologia	28
2.1.6 Obciążenie chorobą	34
2.1.6.1 Hospitalizacje	34
2.1.6.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia niewydolności serca	39
2.1.6.3 Podsumowanie.....	49
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	49
2.1.7.1 Dapagliflozyna w leczeniu niewydolności serca	53
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	57
2.2 Wybór populacji docelowej	65
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	65
3 Interwencja	70
3.1 Charakterystyka interwencji	70
3.1.1 Status rejestracyjny technologii.....	71
3.1.2 Przeciwwskazania.....	72
3.1.3 Przedawkowanie	72
3.1.4 Działania niepożądane	72
3.2 Status refundacyjny w Polsce	79
3.2.1 Warunki refundacji dla dapagliflozyny	79
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny.....	80
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT.....	82
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	87
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	88
4 Komparatory	90
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	90
5 Efekty zdrowotne.....	93
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	94

6	Podsumowanie	95
7	Aneks	96
7.1	Refundowane technologie medyczne	96
	Spis rysunków	105
	Spis tabel	107
	Bibliografia	109

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ARNI	antagoniści typu 1 dla angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. <i>angiotensin receptor neprilysin inhibitors</i>)
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
BNP	peptyd natriuretyczny 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
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</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>)
LBA	leki β-adrenolitycznymi
MRA	agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PNS	przewlekła niewydolność serca
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w populacji zgodnej z publikacją DAPA-HF (McMurray 2019) 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 2019). 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 2019b): ACEI/ARB - 94% chorych, beta-blokery - 96% chorych, MRA - 71% chorych.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) to zespół typowych objawów podmiotowych (tj. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), którym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu przedmiotowym (takie jak poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe), spowodowane zaburzeniami w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienie wewnątrzsercowe w spoczynku lub w trakcie wysiłku (ESC 2016). Jest zespołem klinicznym będącym końcowym, wspólnym etapem wielu chorób sercowo-naczyniowych (Karasek 2008).

Według terminologii niewydolności serca opartej na pomiarze frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wyróżnia się niewydolność serca z zachowaną (LVEF $\geq 50\%$), obniżoną (LVEF $< 40\%$) oraz pośrednią (LVEF między 40% a 49%) frakcją wyrzutową (ESC 2016). Obecność i stan zaawansowania niewydolności serca klasyfikuje się w oparciu o ocenę struktury i stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego (rozwój i postęp choroby; wg klasyfikacji amerykański towarzystw *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*) oraz ocenę nasilenia objawów i stopnia nietolerancji wysiłku (klasyfikacja czynnościowa *New York Heart Association [NYHA]*; ESC 2016, ACCF/AHA 2013).

Tab. 1. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie klasyfikacji NYHA (ESC 2016, Szczeklik 2019).

Klasa	Klasyfikacja czynnościowa NYHA
I	Bez ograniczeń - zwykły wysiłek nie powoduje objawów HF (zmęczenie, duszności, kołatanie serca).
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Brak dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Brak dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów HF.
IV	Niezdolność do wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia objawów klinicznych HF. Występowanie objawów HF nawet w spoczynku oraz nasilenie objawów przy podjęciu aktywności fizycznej.

Objawy niewydolności serca są często niespecyficzne i nie pozwalają na różnicowanie niewydolności serca i innych nieprawidłowości (ESC 2016). Kluczem do wczesnego rozpoznania niewydolności serca są objawy przedmiotowe i podmiotowe, ponieważ ich występowanie skłania do szukania porady lekarskiej (Kowalczyk 2016).

Istotnym elementem przebiegu choroby oraz procesu leczenia w niewydolności serca jest wpływ na jakość życia. Niewydolność serca obniża poziom życia pacjentów w szerokim zakresie, istotnie większym niż inne choroby przewlekłe. Niekorzystny wpływ niewydolności serca na jakość życia wynika z obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych, poczucia bezpośredniego zagrożenia życia oraz wielokrotnych hospitalizacji. Tym samym choroba ma wpływ na wszystkie fundamentalne strefy życia (fizyczną, emocjonalną i społeczną) (Wościcka 2015).

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia niewydolności serca na etapie opisanym niniejszym wskazaniem, oprócz ACEI lub ARB, beta-blokerów czy MRA, uwzględniają również stosowanie połączenia sakubitrylu i walsartanu. **Nie uwzględniają jednak jeszcze dapagliflozyny z powodu niedawnej publikacji wyników badania DAPA-HF na ESC we wrześniu 2019 roku (ESC Congress 2019).**

Biorąc pod uwagę porównywalne wyniki dla dapagliflozyny (badanie DAPA-HF; McMurray 2019) i leku skaubitrylu/walsartan (badanie PARADIGM-HF) w podobnych populacjach chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (patrz rozdz. 2.1.7.1), można założyć, że najnowsze aktualizacje wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu niewydolności serca będą uwzględniać również dapagliflozynę.

Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT-2) jest 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).

Rokowanie

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o bardzo złym rokowaniu. **Wskaźniki 5-letniego przeżycia w przypadku niewydolności serca są gorsze o dwa wskaźniki przeżycia osób z chorobami nowotworowymi** (z wyjątkiem raka płuc), gdyż w zaawansowanej niewydolności serca (IV klasa wg NYHA) około 50% chorych umiera w ciągu jednego roku (Karasek 2008).

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia w marcu 2020 r. (MZ 2020) co roku w Polsce umiera 142,379 tys. chorych z powodu niewydolności serca, czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 100 tys. rocznie; GUS 2017).

Epidemiologia

Częstość występowania niewydolności serca zależy od przyjętej definicji. Szacuje się, że niewydolność serca występuje u około 1-2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych, a chorobowość zwiększa się gwałtownie po 70 roku życia, sięgając nawet powyżej 10% populacji (ESC 2016). Szacuje się, że liczba pacjentów z niewydolnością serca wynosi ok. 600-700 tys. osób (IIG 2017, PTK 2016). Wskaźnik chorobowości na niewydolność serca wśród ubezpieczonych w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) wynosi 1,8% (na 35,1 mln osób ubezpieczonych w NFZ), a szacowana liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wg publikacji Nessler 2018-KONS wynosi 618 477.

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2020) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 142,4 tys. chorych.

Niewydolność serca jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości zachorowań (IIG 2017). Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” w 2016 roku wyniosła 139,9 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 364,1 (MPZ 2018).

Z kolei według najnowszych danych opracowanych na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia zapadalność w Polsce w 2018 r. wyniosła 127 tys. nowych przypadków i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków). Współczynnik zapadalności na 100 tys. ludności w 2018 r. wyniósł 331. Z kolei w zakresie zgonów w latach 2013-2018 zaobserwowano trend wzrostowy (MZ 2020). 2018 rok był pierwszym rokiem, kiedy zgony pacjentów z niewydolnością serca przewyższyły zapadalność na niewydolność serca (127 tys.) przez co chorobowość ustabilizowała się na poziomie 1,242 mln.

Wyniki europejskiego rejestru ESC-HF Pilot (ang. *European Society of Cardiology Heart Failure Pilot Survey*) wykazały, że wśród chorych, u których możliwe było oznaczenie frakcji wyrzutowej lewej komory, chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF <40%) stanowili 59% chorych (Zabojszcz 2013). Ponadto, wyniki wskazują również na większy odsetek chorych (tj. 96,2%) diagnozowanych z objawową niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) w Polsce w porównaniu do innych krajów europejskich (88,5%; Sosnowska-Pasiarska 2013).

Obciążenie chorobą i hospitalizacje

Niewydolność serca stanowi istotny koszt ekonomiczny w systemie opieki zdrowotnej i społecznej w Polsce. Na diagnostykę i leczenie niewydolności serca wydaje się 3,2% środków Narodowego Funduszu Zdrowia **przy czym największą część kosztów stanowią hospitalizacje** (PTK 2016).

Zgodnie z raportem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), w Polsce w 2016 r. pacjenci szpitalni najczęściej leczeni byli m. in. z powodu **chorób układu krążenia (13,5% hospitalizowanych)** (PZH 2018).

Według Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski (MPZ 2018 szpitale) w 2016 r. niewydolność serca była drugą najczęstszą przyczyną hospitalizacji na oddziale kardiologicznym - hospitalizacje z tą grupą chorych stanowiły 13% wszystkich hospitalizacji (łącznie liczba wszystkich hospitalizacji - 518,25 tys.). Dodatkowo, hospitalizacje z grupy niewydolności serca stanowiły ponad 11% wszystkich hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych; chorzy z niewydolnością serca byli najczęściej hospitalizowaną grupą na tym oddziale (MPZ 2018 szpitale).

W 2016 r. w województwie mazowieckim z powodu rozpoznań zakwalifikowanych jako niewydolność serca odnotowano 28,53 tys. hospitalizacji, co stanowiło łącznie 25,08% wszystkich hospitalizacji z powodu rozpoznań, które zakwalifikowano do grupy choroby kardiologiczne (MPZ 2018).

Pośród wszystkich hospitalizacji z rozpoznaniem niewydolności serca (150) w Polsce w 2016 r. ponad 84% pacjentów hospitalizowanych było jeden raz w ciągu roku, 11,7% - dwa razy, a 3,8% - trzy razy lub więcej (MPZ 2018).

W badaniu Lin 2017 wykazano, że wraz z kolejnymi hospitalizacjami skraca się mediana przeżycia całkowitego, a średni czas przeżycia wynosi: 2,6 roku po jednej hospitalizacji, 1,8 roku po dwóch hospitalizacjach, 1,5 roku po trzech hospitalizacjach i 1,3 roku po czterech hospitalizacjach.

Według najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia z marca 2020 r. (MZ 2020), na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r. wyniosła 278 897 (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności). Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, można przyjąć, że w Polsce liczba hospitalizacji na 100-pacjento-lat wynosi 22,5 (przy założeniu chorobowości w Polsce na poziomie 1 242 129 chorych wg Danych MZ za 2018 r.).

Wartość wydatkowanych środków NFZ w latach 2014-2016 **rosła (średniorocznie ok. +9%)** z poziomu **757, 4 mln zł (2014 r.), 824,3 mln zł (2015 r.) do 900,3 mln zł (2016 r.)**, co przełożyło się na wzrost finansowania na poziomie ok. 143 mln zł w analizowanym okresie (tj. 1,3-1,4 procent środków przeznaczonych przez płatnika na świadczenia zdrowotne).

Należy uwzględnić, że 90% tych środków stanowiły koszty hospitalizacji (IIG 2017 podsumowanie). Szacowane koszty hospitalizacji na 1 pacjenta na rok wyniosły 4 645 zł w 2016 r. (IIG 2017).

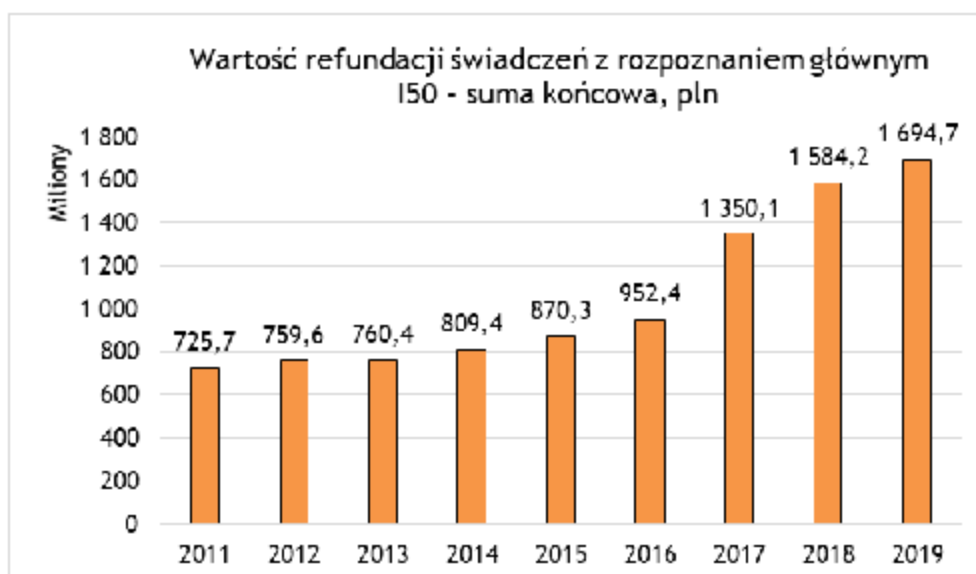
Rys. 1. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016 (IIG 2017 podsumowanie).



Źródło: Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Podsumowanie raportu. Instytut Innowacyjna Gospodarka.

Systematyczny wzrost wartości refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (niewydolność serca) obserwuje się także na podstawie danych NFZ dostępnych na portalu „Zdrowe dane”. **Zgodnie z dostępnymi danymi NFZ wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 wyniosła w 2019 roku 1,69 mld zł.**

Rys. 2. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (NFZ Zdrowe dane).



Obserwowano systematyczny wzrost udziału wydatków związanych z leczeniem szpitalnym w całkowitych wydatkach związanych z refundacją świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 - od 84% w 2011 roku do 94% w 2019 roku (odpowiednio 0,61 mld zł w 2018 r. i 1,60 mld zł w 2019 r.) (NFZ Zdrowe dane).

Patrząc na trend wzrostowy wydatków na przestrzeni lat można zakładać, że w 2020 roku NFZ na HF wyda 1,84 mld zł, z czego 1,73 mld zł (94%) będą stanowić koszty hospitalizacji chorych z powodu niewydolności serca (obliczenia własne na podstawie NFZ Zdrowe dane).

Oszacowane całkowite koszty pośrednie niewydolności serca w Polsce wyniosły 3,595 mld złotych w 2014 roku i wzrosły do 3,913 mld złotych w 2015 roku, co stanowiło wzrost o 8,9%. Konsekwencją utraty produktywności związanej z niewydolnością serca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1,089-1,197 mld złotych rocznie w zależności od roku (IIG 2017).

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną

Niewydolność serca jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2018 r. jako priorytet zapisano „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, **niewydolności serca** i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby (WEI 2018).

Brak refundacji nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca podyktowany ograniczeniami budżetowymi, powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłączenie powiększać.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych (patrz *Analiza kliniczna*) dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. redukcja ryzyka zgonu), ale również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji).

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (Forxiga ChPL) wskazana jest formalnie do stosowania u chorych z cukrzycą, a od listopada 2020 r. również u chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Dapagliflozyna jest refundowana w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku.

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej)

Z uwagi na brak alternatywnej refundowanej technologii medycznej 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 MRA, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest 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”).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest 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.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli 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
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████)*
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

* dodawana do dotychczasowej terapii; ** w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) 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 2019). 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 2019b):

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

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),

- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) to zespół typowych objawów podmiotowych (tj. duszność, obrzęki kończyn dolnych, obniżenie tolerancji wysiłku), którym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu przedmiotowym (takie jak poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe), spowodowane zaburzeniami w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienie wewnątrzsercowe w spoczynku lub w trakcie wysiłku (ESC 2016). Jest zespołem klinicznym będącym końcowym wspólnym etapem wielu chorób wielu chorób sercowo-naczyniowych (Karasek 2008).

Obecna definicja HF obejmuje tylko te etapy choroby, w których jest ona jawna klinicznie. Przed wystąpieniem objawów klinicznych można stwierdzić bezobjawowe nieprawidłowości budowy lub niewydolności serca, które są prekursorami jawnej klinicznie choroby (ESC 2016).

Mimo znacznych postępów w zrozumieniu patofizjologii, wdrożenia szeroko zakrojonej profilaktyki i wprowadzenia nowoczesnych metod terapeutycznych (zachowawczych i zabiegowych) do leczenia, niewydolność serca stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny w rozwiniętych krajach Ameryki i Europy (Karasek 2008). W szczególności, niewydolność serca ze zmniejszoną wyrzutową (HFrEF, ang. *heart failure with reduced ejection fraction*) związana jest z wysoką śmiertelnością i stanowi znaczne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej. HFrEF jest istotną przyczyną hospitalizacji i śmiertelności w Ameryce Północnej, Europie i Azji (Shah 2017, Chioncel 2017, Dewan 2019).

2.1.1 Klasyfikacja

Wyróżnia się niewydolność serca (Szczeklik 2019, Kowalczyk 2016):

- świeżo (nowo) rozpoznana - występująca po raz pierwszy niezależnie od dynamiki rozwoju objawów; może mieć charakter ostrego lub powolnego;
- przemijającą (przejściową) - gdy objawy stwierdza się jedynie w ograniczonym przedziale czasowym (np. chorzy, którzy wymagają stosowania diuretyków wyłącznie w ostrej fazie zawału serca; chorzy z niewydolności serca wtórna po odwracalnej dysfunkcji skurczowej spowodowanej przez niedokrwienie mięśnia serca i ustępująca po rewaskularyzacji); nawracająca lub w postaci pojedynczych epizodów; może wymagać długoterminowego leczenia (około 80% przypadków);
- przewlekłą - w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu ~1 mies.), pogarszającą się lub niewyrównaną (postacie dominujące wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca).

Obecność i stan zaawansowania niewydolności serca klasyfikuje się w oparciu o ocenę struktury i stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego (rozwój i postęp choroby; wg klasyfikacji amerykański towarzystw *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* [AACF/AHA]) oraz ocenę nasilenia objawów i stopnia nietolerancji wysiłku

(klasyfikacja czynnościowa *New York Heart Association* [NYHA]; ESC 2016, ACCF/AHA 2013). Porównanie klasyfikacji ACCF/AHA i NYHA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie skali ACCF/AHA (nieprawidłowości morfologiczne) oraz klasyfikacji NYHA (objawy związane z niewydolnością serca) (ACCF/AHA 2013, ESC 2016, Szczekliki 2019).

Faza	Fazy niewydolności serca wg ACCF/AHA	Klasa	Klasyfikacja czynnościowa NYHA
A	Wysokie ryzyko HF, ale bez obecności strukturalnej choroby serca czy objawów klinicznych (np. choroby z czynnikami choroby wieńcowej, ale bez zmian w echokardiografii).		
B	Strukturalna choroba serca bez objawów klinicznych HF (np. przerost lewej komory u chorego z nadciśnieniem tętniczym albo chory z bezobjawową istotną wadą zastawkową serca lub bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory).	I	Bez ograniczeń - zwykły wysiłek nie powoduje objawów HF (zmęczenie, duszności, kołatanie serca).
C	Strukturalna choroba serca z obecnymi lub uprzednio występującymi klinicznymi HF.	I	Bez ograniczeń - zwykły wysiłek nie powoduje objawów HF (zmęczenie, duszności, kołatanie serca).
		II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Brak dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
		III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Brak dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów HF.
		IV	Niezdolność do wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia objawów klinicznych HF. Występowanie objawów HF nawet w spoczynku oraz nasilenie objawów przy podjęciu aktywności fizycznej.
D	Oporna na leczenia (leczenie zachowawcze) HF wymagająca specjalnych działań (leczenia inwazyjnego).	IV	Niezdolność do wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia objawów klinicznych HF. Występowanie objawów HF nawet w spoczynku oraz nasilenie objawów przy podjęciu aktywności fizycznej.

Podstawowa, historyczna terminologia HF oparta jest na pomiarze frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*) (ESC 2016). Frakcja wyrzutowa (EF, odsetek krwi, jaki jest wyrzucany z serca podczas każdego skurczu), która zazwyczaj wynosi od 55% do 70%, może być obliczana zgodnie z równaniem: $EF = (EDV - ESV) / EDV$, gdzie: EDV - objętość końcoworozkurczowa serca (ang. *end diastolic volume*); ESV - objętość końcowoskurczowa serca (ang. *end systolic volume*). Podstawowym badaniem pozwalającym

na ocenę frakcji wyrzutowej jest echokardiografia przezklatkowa (TTE, ang. *transthoracic echocardiogram*) (Wright 2018).

Niewydolność serca obejmuje szeroką grupę chorych, poczynając od pacjentów z prawidłową frakcją wyrzutową (LVEF $\geq 50\%$), określanych jako niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), kończąc na pacjentach z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF $< 40\%$), określanych jako niewydolność serca z obniżoną frakcją lewej komory. Pacjenci z LVEF między 40% a 49% reprezentują „szarą strefę”, którą obecnie zdefiniowano jako niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF, ang. *heart failure with mild-range ejection fraction*) (ESC 2016).

Tab. 4. Definicja niewydolności serca z zachowaną (HFpEF), pośrednią (HFmrEF) i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) (ESC 2016).

Kryteria	Ty niewydolności serca		
	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe*	Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe*	Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe*
2	LVEF $< 40\%$	LVEF 40-49%	LVEF $\geq 50\%$
3	-	1. Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych**; 2. Przynajmniej jedno dodatkowe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • obecna strukturalna choroba serca (LVH i.lub LAE), • dysfunkcja rozkurczowa 	1. Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych**; 2. Przynajmniej jedno dodatkowe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • obecna strukturalna choroba serca (LVH i.lub LAE), dysfunkcja rozkurczowa

LAE - powiększenie lewego przedsionka; LVH - przerost lewej komory; *Objawy przedmiotowe mogą być nieobecne we wczesnej fazie niewydolności serca (zwłaszcza HFpEF oraz u pacjentów poddanych terapii lekami moczopędnymi; BNP (peptyd natriuretyczny typu B, ang. *B-type natriuretic peptide*) > 35 pg/ml i/lub NT-proBNP (N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) > 125 pg/ml.)

Różnicowanie pacjentów z HF na podstawie wartości LVEF jest ważne z powodu innych etiologii leżących u jej podłoża, różnic demograficznych, chorób współistniejących, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie (ESC 2016).

Powyższe nazewnictwo jest bardziej precyzyjne niż stosowany wcześniej podział na niewydolność skurczową i rozkurczową serca, ponieważ zarówno w przypadku HFrEF, HFmrEF, jak i w HFpEF występują komponenty zarówno dysfunkcji skurczowej, jak i rozkurczowej, przy czym dominuje jedna z nich (KLR/PTK 2017).

Ponadto niewydolność serca można podzielić na lewokomorową lub prawo komorową (bądź obukomorową), w zależności od dominującego zespołu objawów zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub krążeniu dużym (Szczeklik 2016).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia niewydolności serca jest zróżnicowana w zależności od regionu świata. Nie istnieje jeden spójny system klasyfikacji przyczyn HF, przy czym proponowane kategorie częściowo się pokrywają (ESC 2016). Przyczyny niewydolności serca (ESC 2016):

- choroby mięśnia sercowego:
 - choroba niedokrwienna serca: blizna, mięsień ogłuszony/hibernowany, choroba dużych naczyń, zaburzenia mikrokrażenia wieńcowego, dysfunkcja śródbłonna;
 - uszkodzenia toksyczne: nadużywanie substancji psychoaktywnych, metale ciężkie, leki, napromieniowanie;
 - uszkodzenia związane z zapaleniem i reakcją immunologiczną: związane lub niezwiązane z infekcją;
 - choroby naciekowe: związane lub niezwiązane z nowotworem złośliwym;
 - zaburzenia metaboliczne: hormonalne, odżywiania;
 - zaburzenia genetyczne: różne formy;
- zaburzenia obciążenia wstępnego i następczego:
 - nadciśnienie tętnicze;
 - choroby zastawek i strukturalne nieprawidłowości mięśnia sercowego: nabyte, wrodzone;
 - choroby osierdzia i wsierdzia;
 - zespoły wysokiego rzutu;
 - przewodnienie (niewydolność nerek, jatrogenne przewodnienie);
- zaburzenia rytmu serca:
 - tachyarytmie;
 - bradyarytmie.

U licznych chorych występuje wiele różnych nieprawidłowości zarówno w obrębie układu sercowo-naczyniowego, jak i poza nim, które mogą skutkować HF. Identyfikacja tych nieprawidłowości powinna być częścią schematu diagnostycznego, ponieważ wiele z nich potencjalnie można leczyć (ESC 2016).

Przyczyną przewlekłej niewydolności serca (PNS) są choroby zaburzające napętnianie lub wyrzut krwi z komory lub komór. Podstawowe mechanizmy prowadzące do PNS (Szczeklik 2019):

- pierwotne upośledzenie kurczliwości - wskutek choroby niedokrwiennej serca lub kardiomiopatii rozstrzeniowej o różnej etiologii, spowodowane:
 - uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (zawał, reakcje autoimmunologiczne, zakażenia, uszkodzenia toksyczne, odkładanie się substancji w kardiomiocytach (np. hemosyderyny, glikogenu) lub

w przestrzeni międzykomórkowej (np. amyloidu), zaburzenia hormonalne, zaburzenia odżywiania, kardiomiopatie uwarunkowane genetycznie i/lub

- o zmniejszoną kurczliwość żywotnych obszarów mięśnia sercowego - przemijające ostre niedokrwienie, „zamrożenie” (hibernacja) mięśnia lewej komory przy przewlekłym zmniejszeniu przepływu wieńcowego lub „ogłuszenie” po epizodzie ostrego niedokrwienia;
- przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór - wskutek nadciśnienia tętniczego lub wad serca;
- upośledzenie rozkurczu - wskutek chorób osierdzia, przerostu mięśnia sercowego, kardiomiopatii restrykcyjnej lub przerostowej;
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie.

Przyczyny niewydolności serca ze zmniejszoną facją wyrzutową są następujące: choroba niedokrwienna serca (najczęściej w następstwie przebytego zawału serca), źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, kardiomiopatie (Szczeklik 2019). Po upływie miesięcy lub lat od działania czynnika uszkadzającego w mięśniu sercowym dochodzi do patologicznej przebudowy (tzw. remodelingu) z postępującym powiększeniem lewej komory (KLR/PTK 2017).

W patogenezie PNS odgrywają rolę mechanizmy kompensacyjne, służące utrzymaniu pojemności minutowej oraz ciśnienia perfuzyjnego w sytuacjach nieprawidłowego napełniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego (Szczeklik 2019):

1. mechanizmy hemodynamiczne:
 - a) mechanizm Starlinga - niekorzystnymi następstwami uruchomienia tego mechanizmu są: podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napełnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podwierzdiowej lewej komory,
 - b) przerost mięśnia sercowego - ukierunkowany na normalizację podwyższonego naprężenia w ścianie powiększonej lewej komory;
2. mechanizmy neurohormonalne - przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymanie sodu i wody; we krwi wzrasta:
 - stężenie katecholamin - głównie noradrenaliny, w mniejszym stopniu adrenaliny, dopaminy;
 - aktywność reninowa osocza, stężenie angiotensyny II i aldosteronu;
 - stężenie wazopresyny (ADH);
 - stężenie peptydów natiuretycznych (ANP, BNP) - mechanizm kompensacyjny.

Powyższe zmiany występują w odpowiedzi na hipotensję, rozwijają się gdy maleje pojemność minutowa serca i w następstwie tego obniża się ciśnienie tętnicze (Szczeklik 2019).

Po upływie miesięcy lub lat od zadziałani czynnika uszkadzającego mięsień sercowy dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego z poszerzeniem jamy lewej komory i pogłębieniem

dysfunkcji skurczowej, co powoduje dalsze zmniejszenie pojemności minutowej i na zasadzie błędnego koła nasila aktywację neurohormonalną (Szczeklik 2019).

W patogenezie objawów i progresji PNS uczestniczą także zaburzenia ogólnoustrojowe przyczyniające się do postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej: zaburzenia odruchowej regulacji układu krążenia i układu oddechowego, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, nieprawidłowości mięśni szkieletowych, upośledzenie czynności nerek, przewlekła aktywacja mechanizmów zapalnych, czynnościowy lub bezwzględny niedobór żelaza i niedokrwistość oraz zaburzenia hormonalne z przewagą procesów katabolicznych (Szczeklik 2019).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach. W zależności od rodzaju objawów dominujących w obrazie klinicznym, określa się niewydolność serca jako lewokomorową lub prawokomorową (Szczeklik 2019).

Objawy są często niespecyficzne i nie pozwalają na różnicowanie HF i innych nieprawidłowości (ESC 2016). Kluczem do wczesnego rozpoznania HF są objawy przedmiotowe i podmiotowe, ponieważ ich występowanie skłania do szukania porady lekarskiej (Kowalczyk 2016). Objawy niewydolności serca z podziałem na objawy podmiotowe i przedmiotowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca (ESC 2016, Szczeklik 2019).

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
Typowe	Bardziej swoiste
<ul style="list-style-type: none"> duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku), <i>orthopnoe</i> (występuje 1-2 min po położeniu się i ustępuje w kilka minut po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej), napadowa duszność nocna (pojawia się o wiele później po położeniu się niż <i>orthopnoe</i>, budzi chorego ze snu i ustępuje znacznie wolniej, po ≥ 30 min), zmniejszona tolerancja wysiłku, męczliwość, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku, obrzęki okołokostkowe 	<ul style="list-style-type: none"> zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, objaw wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca (rytm cwałowy), przemieszczenie uderzenia koniuszkowego
Mniej typowe	Mniej swoiste
<ul style="list-style-type: none"> kaszel nocny, świszczący oddech, uczucie pełności, utrata apetytu, splątanie (u osób starszych), depresja, 	<ul style="list-style-type: none"> wzrost masy ciała (>2 kg/tydzień), utrata masy ciała (w zaawansowanej HF), wyniszczenie, szmer sercowy, obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny),

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • kołatanie serca, • zawroty głowy, • omdlenia, • <i>bendopnea</i> (duszność podczas schylania się, np. wiązanie butów) 	<ul style="list-style-type: none"> • trzeszczenia nad płucami, • zmniejszony przepływ powietrza i stłumienie wypuku u podstawy płuc (płyn w jamie opłucnej), • tachykardia, • niemierny puls, • oddech Cheyne’a-Stokesa, • powiększenie wątroby, • wodobrzusze, • zimne dystalne części kończyn, • skąpomocz, • niskie ciśnienie tętnicze

Ocena objawów jest szczególnie trudna u pacjentów otyłych, w podeszłym wieku i u osób z przewlekłą chorobą płuc. Z kolei u młodszych pacjentów często występują inne przyczyny, obraz kliniczny i wyniki leczenia niż u chorych w starszym wieku (ESC 2016).

U pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF; w badaniu LVEF <50%) w porównaniu do chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) częściej występuje większa ilość objawów HF, jednak liczba objawów się wahać co wykazano w retrospektywnej analizie w populacji 400 chorych w Niemczech. U pacjentów z HFrEF często występuje duszność podczas wysiłku (87,0%), czasem również w spoczynku (11,7%; Edelman 2011).

W niewydolności serca bardzo duże znaczenie mają choroby współistniejące. Choroby współistniejące wpływają na proces diagnostyczny HF, nasilają objawy HF i pogarszają jakość życia, przyczyniają się do zwiększenia liczby hospitalizacji i większej śmiertelności (stanowiąc przyczynę ponownych przyjęć do szpitala). Mogą również na leczenie HF - niektóre leki stosowane w HF są przeciwwskazane u pacjentów z danymi chorobami współistniejącymi. Ponadto, leki stosowane w leczeniu chorób współistniejących mogą prowadzić do pogorszenia niewydolności serca (ESC 2016).

Wpływ na jakość życia w niewydolności serca jest istotnym elementem przebiegu choroby oraz procesu leczenia, obniża bowiem poziom życia pacjentów w szerokim zakresie, istotnie większym niż inne choroby przewlekłe. Wpływ HF na jakość życia wynika z obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych, poczucia bezpośredniego zagrożenia życia oraz wielokrotnych hospitalizacji. HF ma wpływ na wszystkie fundamentalne strefy życia. Pacjenci odczuwają skutki objawów podmiotowych. U chorych z HF częściej występują zaburzenia na poziomie emocjonalnym, w szczególności wysoki poziom lęku oraz depresja. W sferze społecznej, HF może powodować pogorszenie kontaktów społecznych oraz relacji z bliskimi, a także trudności w codziennym życiu zawodowym (Mościcka 2015).

Przebieg naturalny

Objawy PNS mogą się pojawiać na podłożu wielu chorób, zwykle rozwijających się przez wiele lat, co obrazuje klasyfikacja ACCF/AHA (patrz rozdz. 2.1.1; Szczeklik 2019).

Przewlekła niewydolność serca jest chorobą postępującą. Stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa, a stopień jej pogorszenia stanowi podstawę powszechnie stosowanej klasyfikacji niewydolności serca wg NYHA (patrz rozdz. 2.1.1; Szczeklik 2019).

Pogłębieniu PNS sprzyja głównie nieleczone lub leczona nieskutecznie choroba podstawowa, przede wszystkim choroba niedokrwienność serca i nadciśnienie tętnicze (Szczeklik 2019).

W przebiegu PNS mogą występować zaostrzenia z przyczyn takich jak (Szczeklik 2019):

- ostry zespół wieńcowy (OZW),
- zła kontrola ciśnienia tętniczego,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie,
- zatorowość płucna,
- zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego,
- stany krążenia hiperkinetycznego,
- zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc),
- pogorszenie wydolności nerek,
- nieprzestrzeganie ograniczeń podaży sodu i płynów oraz zaleceń dotyczących rodzaju i dawek stosowanych leków,
- jatrogenne: nadmierna podaż sodu i płynów; stosowanie leków o ujemnym działaniu chronotropowym lub inotropowym, kardiotoksycznych, powodujących zatrzymanie sodu i wody, zaburzenia czynności tarczycy;
- nadużywanie alkoholu,
- używanie kokainy.

Powikłania

Do powikłań przewlekłej niewydolności serca zalicza się (Szczeklik 2019):

- nagłą śmierć sercową - przyczyna 64% zgonów u chorych w klasie II NYHA, ~59% u chorych w klasie III NYHA i ~33% u chorych w klasie IV NYHA;
- migotanie przedsionków - występuje u 10-30% chorych z PNS w II lub III klasie NYHA, u 40-50% chorych z PNS w IV klasie NYHA oraz u ~4% z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. Jeśli powoduje zaostrzenie wydolności serca, hipotensję lub nasilenie dolegliwości dławicowych, zalecana jest natychmiastowa kardiowersja elektryczna. Przy podejmowaniu decyzji o kardiowersji planowej bierze się pod uwagę czas trwania arytmii, wielkość lewego przedsionka i ewentualnie obecność w nim skrzepliny.;
- zatorowość obwodowa, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego.

Rokowania

Ocena ryzyka nasilenia objawów choroby, pojawienie się niepełnosprawności oraz zgonu pomaga pacjentom i ich rodzinom, a także lekarzom w podejmowaniu odpowiednich decyzji dotyczących czasu zastosowania leczenia, jak również w planowaniu organizacji oraz kosztów opieki zdrowotnej i społecznej. Pomimo zidentyfikowanych różnych wskaźników ryzyka zgonu i hospitalizacji u chorych z HF, precyzyjna ocena ryzyka w HF wciąż jest wyzwaniem (ESC 2016).

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca.

Tab. 6. Czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca (KLR/PTK 2017, Szczeklik 2019).

Demograficzne	Kliniczne	Elektrofizjologiczne	Czynnościowe	Laboratoryjne	Wyniki badań obrazowych
zaawansowany wiek*	niedociśnienie*	tachykardia, nieprawidłowe załamki Q	zmniejszona praca, mały maksymalny VO_2 *	istotne zwiększenie stężenie BNP lub NT-proBNP*	mała LVEF*
etiologia niedokrwienna*	czynnościowa klasa III-IV wg NYHA	szersokie zespoły QRS*		hiponatremia*	
resuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia*	wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF*	przerost lewej komory, złożone arytmie komorowe*		zwiększone stężenie tropomin*	
słaba współpraca chorego z lekarzem	rzężenia na polami płucnymi	mała zmienność rytmu serca w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera	krótki dystans testu 6-minutowego marszu	niedokrwistość	zwężenie zastawki aortalnej
depresja	mały BM	migotanie przedsionków	oddech Cheyne'a i Stokesa	cukrzyca	zwiększona objętość lewej komory
	przewlekła obturacyjna choroba płuc	naprzemienność fali T		zwiększone stężenie bilirubiny	restrykcyjny profil napełniania lewej komory
	zaburzenia oddychania związane ze snem			zwiększone stężenie kwasu moczowego	upośledzona czynność prawej komory

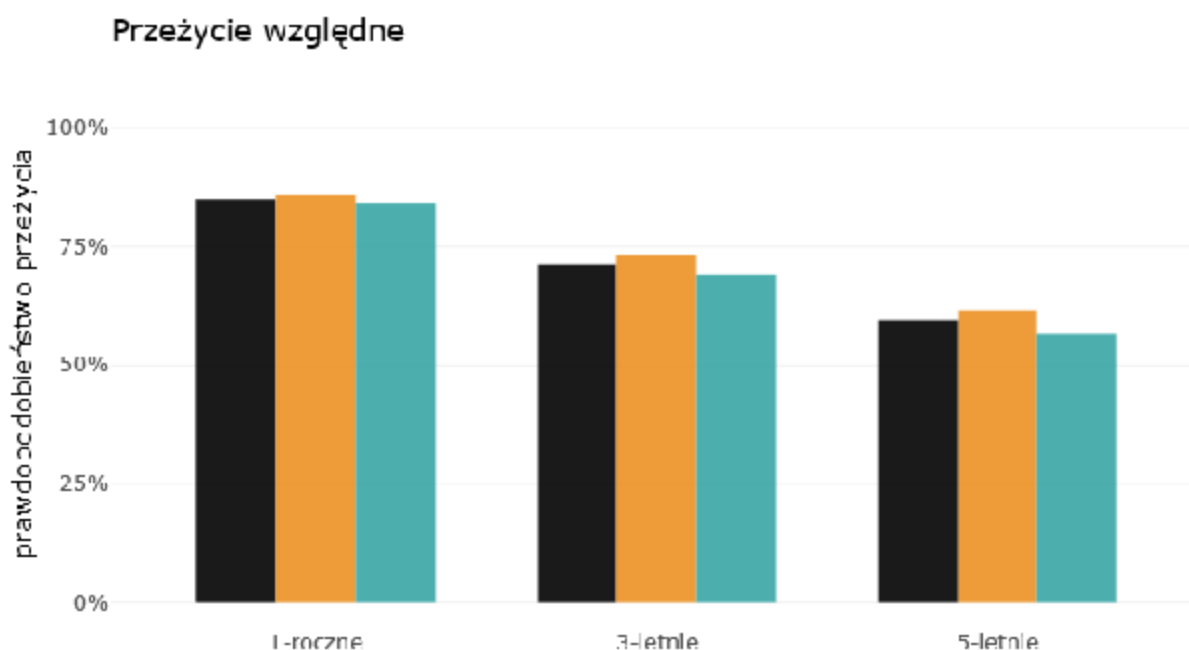
*silny czynnik rokowniczy

BM (ang. *body mass index*) - wskaźnik masy ciała; VO_2 - pochłanianie tlenu

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA. Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W badaniu ESC-HF 12-miesięczne ryzyko zgonu chorych leczonych ambulatoryjnie i chorych hospitalizowanych wynosiło odpowiednio 7% i 17%. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Roczna śmiertelność HFrEF szacuje się na 10-15% (Szczeklik 2019).

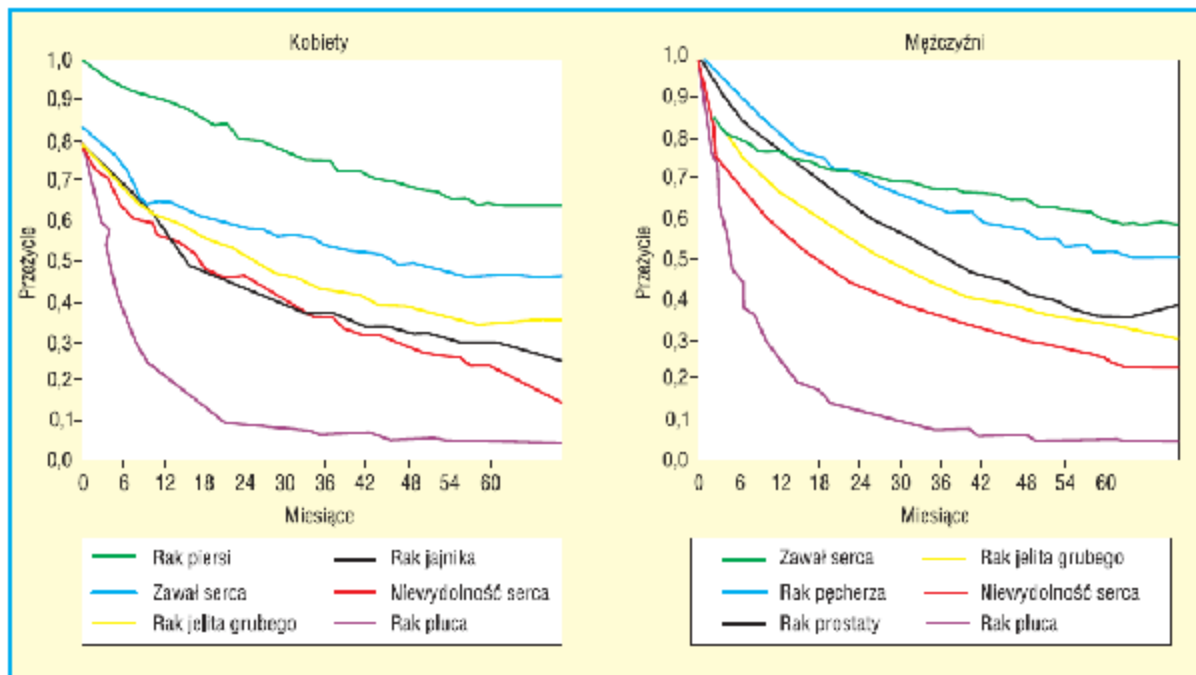
Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia co roku umiera 142 tys. chorych, a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59% (MZ 2020).

Rys. 3. Wskaźniki przeżycia chorych z niewydolnością serca (MZ 2020).



Niewydolność serca jest jednostką chorobową o bardzo złym rokowaniu, zwłaszcza w sytuacjach, gdy nie można zastosować leczenia przyczynowego. Wskaźniki 5-letniego przeżycia w przypadku HF są gorsze od wskaźników przeżycia osób z chorobami nowotworowymi (z wyjątkiem raka płuc), gdyż w zaawansowanej HF (IV klasa wg NYHA) około 50% chorych umiera w ciągu jednego roku (Karasek 2008).

Rys. 4. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z niewydolnością serca (Karasek 2008).



2.1.4 Rozpoznawanie

Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HF_{rEF}) rozpoznaje się, gdy (KLR/PTK 2017):

- występują typowe objawy podmiotowe, którym mogą (lecz nie muszą) towarzyszyć objawy przedmiotowe oraz
- stwierdza się obiektywne cechy upośledzenia czynności skurczowej lewej komory w warunkach spoczynku (zazwyczaj w badaniu echokardiograficznym) ze zmniejszeniem wartości LVEF < 40%.

Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnym stadium choroby, w szczególności u chorych leczonych diuretykami. Objawy kliniczne niewydolności serca nie są w pełni charakterystyczne, dlatego mają ograniczoną wartość diagnostyczną. Bardziej nasilone objawy (tzn. napadowa duszność nocna) występują rzadziej i pojawiają się w cięższych stadiach choroby, dlatego cechują się małą czułością (KLR/PTK 2017).

W rozpoznaniu HF pomocne mogą być również dane z wywiadu wskazujące na występowanie w przeszłości chorób układu sercowo-naczyniowego jako potencjalnych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego (KLR/PTK 2017).

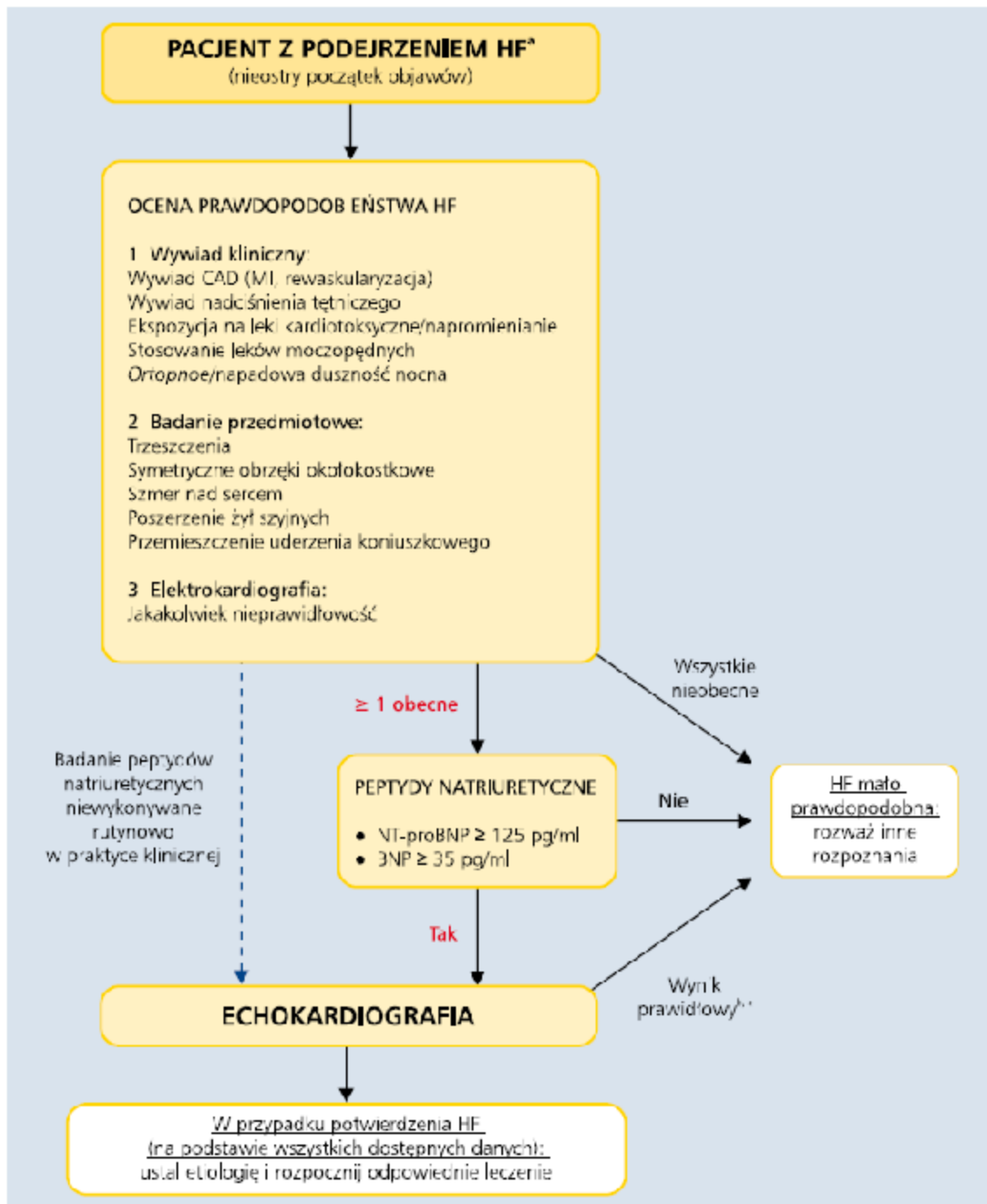
Istotną przesłanką diagnostyczną jest zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych (peptydu natriuretycznego typu B [BNP], albo jego końcowego fragmentu [NT-proBNP]) w osoczu. (KLR/PTK 2017, Szczeklik 2019). Użyteczność peptydów natriuretycznych w diagnozie HF w wyniku z ich uwalniania z mięśnia sercowego w odpowiedzi na naprężenia ściany komory serca czy przeciążenie płynami. Serca w sposób ciągły wytwarza niewielkie ilości prekursora pro BNP, który jest rozszczepiany w celu uwolnienia aktywnego hormonu BNP i nieaktywnego fragmentu NT-proBNP. U pacjentów z niewydolnością serca, poziomy BNP

i NT-proBNP są zwiększone, dlatego w przypadku niskich poziomów można wykluczyć HF (Wright 2018). U pacjentów z wartościami stężeń NP (peptyd natriuretyczny) powyżej punktu odcięcia oraz, u których zbadanie NP jest niemożliwe konieczne jest przeprowadzenie badania echokardiograficznego (KLR/PTK 2017).

Za rozpoznaniem niewydolności serca przemawia również poprawa stanu klinicznego po leczeniu farmakologicznym typowym dla niewydolności serca (KLR/PTK 2017, Szczeklik 2019).

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego w rozpoznawaniu niewydolności serca o nieostrym początku zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 r. (ESC 2016).

Rys. 5. Algorytm diagnostyczny rozpoznawania HF o nieostrym początku (ESC 2016).



Przy rozpoznawaniu niewydolności stosuje się następujące badania pomocnicze (Szczeklik 2019):

1. Badania laboratoryjne:

- stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu - w praktyce ma znaczenie głównie dla wykluczenia HF, przy stężeniu poniżej wartości odcięcia: BNP <35 pg/ml, NT-proBNP <125 pg/ml - PNS mało prawdopodobne (u chorego bez ostrego początku objawów); przy szybkim narastaniu objawów wartości

odcienia wynoszą: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml, środkowy fragment proANP (MR-proANP) <120 pmol/l;

- niedokrwistość (nasilająca lub wywołująca PNS) albo zwiększony hematokryt (np. w POChP, wadach serca z prawo-lewym przeciekiem);
 - hipotensja lub hipokaliemia oraz zwiększone stężenie kreatyniny mogą być skutkami ubocznymi stosowanymi lekami;
 - zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu - u chorych z zastojem żylnym w krążeniu dużym, z powiększeniem wątroby;
 - wykładniki niedoboru żelaza, najczęściej o charakterze czynnościowym;
 - w razie wskazań dodatkowo pomiary stężenia dimeru D (zatorowość płucna), troponin sercowych i TSH w krwi;
2. EKG - zwykle ujawnia cechy choroby podstawowej (choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu lub przewodzenia, przerostu lub przeciążenia serca);
 3. RTG klatki piersiowej - zwykle stwierdza się powiększenie serca, cechy zastojów płucnych, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych;
 4. Echokardiografia - podstawowe badanie w diagnostyce PNS; umożliwia ocenę:
 - czynności skurczowej lewej komory - analiza odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej metodą Simpsonsą;
 - czynności rozkurczowej lewej komory;
 - nieprawidłowości anatomicznych;
 5. Koronarografia - wskazana przy podejrzeniu choroby niedokrwiennej serca, po nagłym zatrzymaniu krążenia o niejasnej przyczynie, przy groźnym komorowym zatrzymaniu rytmu lub PNS odpornej na leczenie lub o niejasnej etiologii, przed planowanym zabiegiem kardiochirurgicznym;
 6. Próba wysiłkowa - u chorych z PNS zmniejszenie szczytowego minutowego zużycia tlenu <12-14 ml/kg/min jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym; wykluczenie HF - prawidłowy wynik próby wysiłkowej z maksymalnym obciążeniem u osoby nieleczzonej;
 7. TK wielonarządowa i MR - rozpoznawanie przyczyn PN i diagnostyka różnicowa, gdy inne metody nie pozwoliły ustalić rozpoznania;
 8. Biopsja endomiokardialna - wskazanie w przypadku niejasnej przyczyny HF i podejrzenie choroby wymagającej swego leczenia.

2.1.5 Epidemiologia

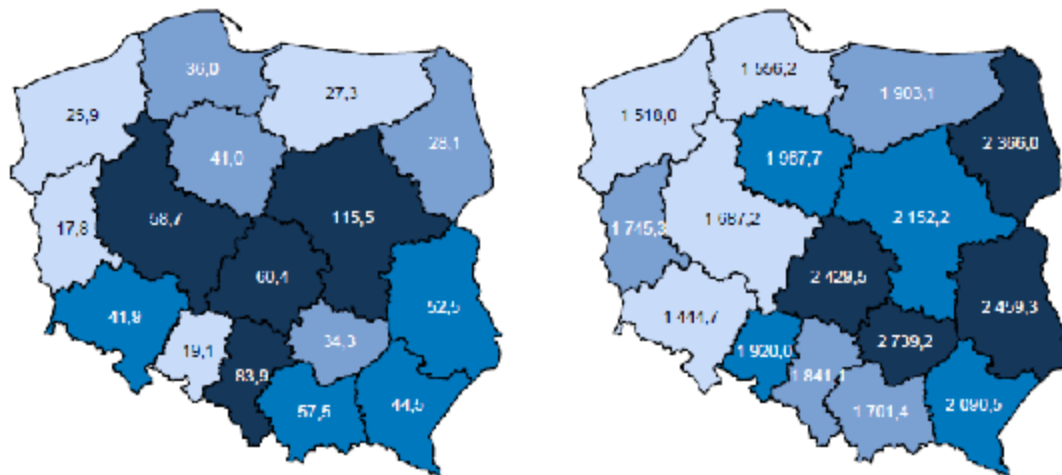
Niewydolność serca jest chorobą występującą w polskim społeczeństwie coraz częściej, a umieralność nią spowodowana rośnie. Tendencje są odwrotne w porównaniu z ogółem chorób krążenia, w tym niedokrwinną chorobą serca czy chorobami naczyń mózgowych. Niekorzystnym trendem epidemiologicznym HF towarzyszy niska świadomość społeczna choroby, zarówno objawów, jak i konsekwencji zdrowotnych [11, 12].

Chorobowość i zapadalność

Częstość występowania niewydolności serca zależy od przyjętej definicji. Szacuje się, że niewydolność serca występuje u około 1-2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych, a chorobowość zwiększa się gwałtownie po 70 roku życia, sięgając nawet powyżej 10% populacji. Długoterminowe ryzyko pojawienia się objawów HF u osoby w wieku 55 lat wynosi 33% dla mężczyzn i 28% dla kobiet (ESC 2016).

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. (MPZ 2018). Na poniższych mapach przedstawiono chorobowość rejestrowaną wg zamieszkania pacjenta (województwa).

Rys. 6. Chorobowość rejestrowana HF na dzień 31.12.2016 r. wg zamieszkania pacjenta (bezwzględnie - wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności) (MPZ 2018).



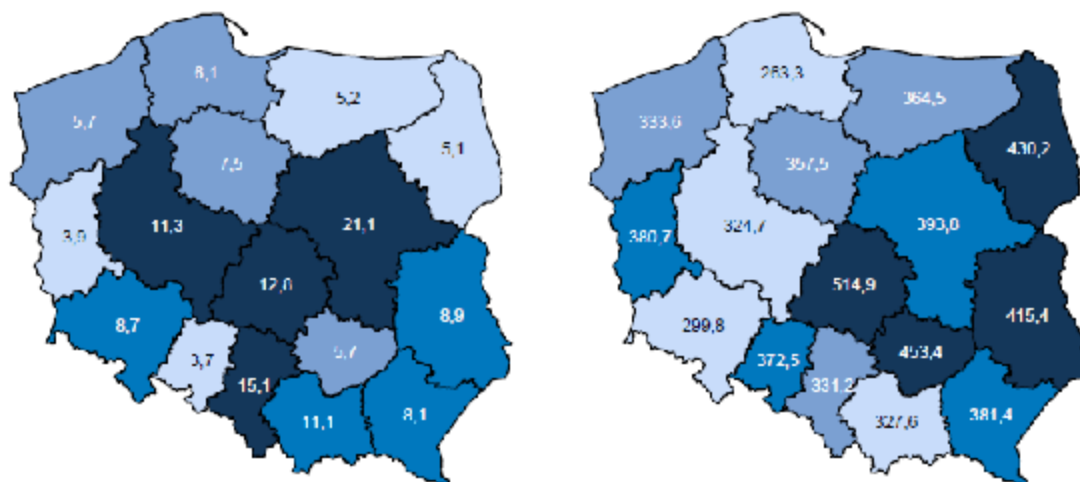
Obserwowana liczba pacjentów z wykazanim rozpoznaniem niewydolności serca w latach 2014-2016 wyniosła ok. 630 tys./rok. Szacuje się, że liczba pacjentów z niewydolnością serca wynosi ok. 600-700 tys. osób (IIG 2017, PTK 2016).

Natomiast wg danych opracowanych pod kątem projektu programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS) wskaźnik chorobowości na niewydolność serca wśród ubezpieczonych w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) wynosi 1,8% (na 35,1 mln osób ubezpieczonych w NFZ), a szacowana liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi 618 477 (Nessler 2018-KONS).

Niewydolność jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości zachorowań (IIG 2017).

Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” w 2016 roku wyniosła 139,9 tys. przypadków w Polsce. Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 364,1 (MPZ 2018). Na poniższych mapach przedstawiono zapadalność rejestrowaną w podziale na województwa zamieszkania pacjenta oraz w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców.

Rys. 7. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na HF w 2016 roku (bezwzględne - wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności) (MPZ 2018).

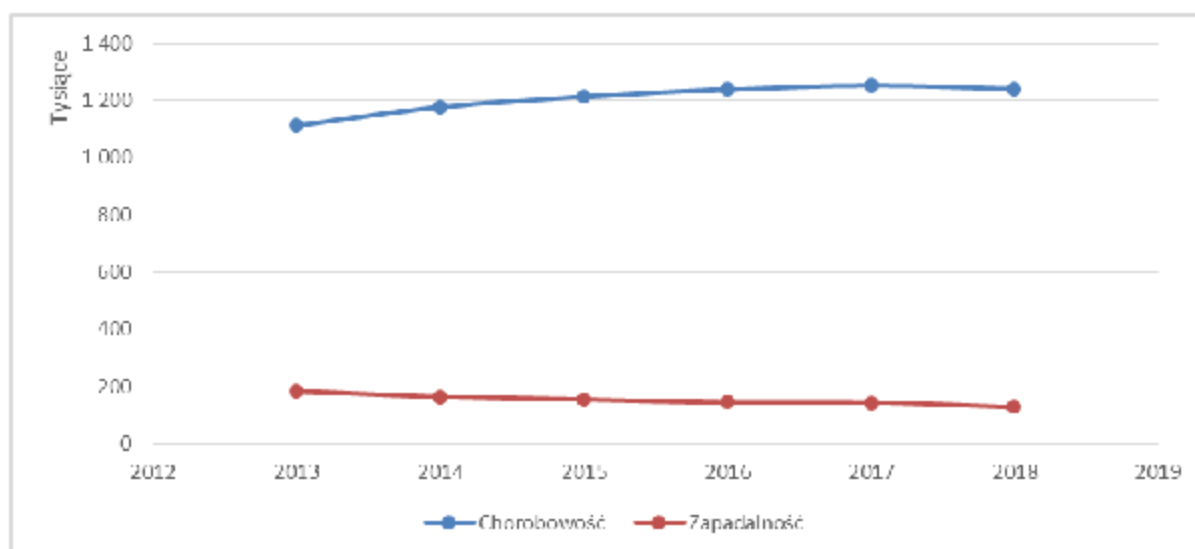


Zgodnie z najnowszymi danymi Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2020) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.) i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorobowości i zapadalności w Polsce w latach 2013-2018 zgodnie z danymi opracowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (MZ 2020).

Tab. 7. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (MZ 2020).

Rok	Chorobowość		Zapadalność	
	Wartość bezwzględna	Na 100 tys. ludności	Wartość bezwzględna	Na 100 tys. ludności
2013	1 112 877	2 891	182 441	474
2014	1 177 270	3 060	163 319	440
2015	1 214 044	3 159	153 667	400
2016	1 239 594	3 225	143 455	371
2017	1 252 942	3 260	142 607	373
2018	1 242 129	3 234	127 036	331

Rys. 8. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie MZ 2020).



Powyższe dane opracowano przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących wszystkich świadczeń sprawozdanych pacjentom z rozpoznaniem niewydolności serca (z uwzględnieniem rozpoznań głównych i współistniejących¹) w latach 2009-2018. W analizie uwzględniono pacjentów, w przypadku których rozpoznanie niewydolności serca zostało postawione w poradni lub oddziale o profilu kardiologicznym lub rozpoznanie niewydolności serca zostało postawione przez dowolnego lekarza, ale co najmniej dwukrotnie (MZ 2020).

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.**

Śmiertelność

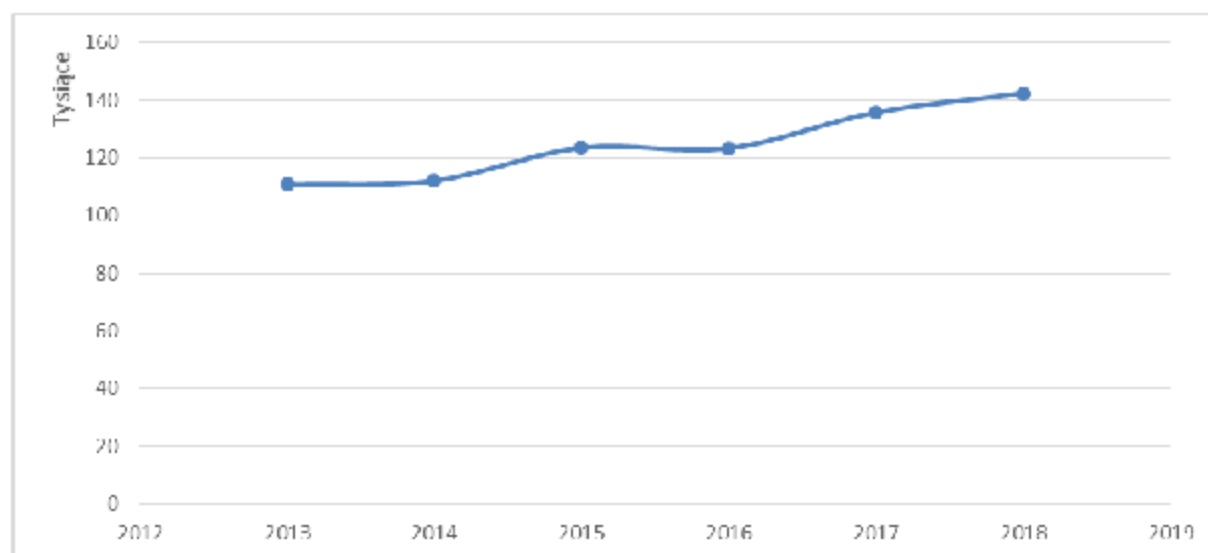
Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (Departament Analiz i Strategii; MZ 2020) **w Polsce co roku umiera 142,4 tys. chorych na niewydolność serca, czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 100 tys. rocznie; GUS 2017).** W latach 2013-2018 zaobserwowano trend wzrostowy, a 2018 rok był pierwszym rokiem, kiedy zgony pacjentów z niewydolnością serca przewyższyły zapadalność na niewydolność serca (127 tys.). Dane dotyczące liczby zgonów chorych na niewydolność serca w latach 2013-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

¹ Rozpoznania niewydolności serca: ICD-10: I50. niewydolność serca; I50.0. niewydolność serca zastoinowa; I50.1. niewydolność serca lewokomorowa; I50.9. niewydolność serca, nieokreślona; I11.0. choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca, z (zastoinową) niewydolnością serca; I13.0. choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, z (zastoinową) niewydolnością serca; I13.2. choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, tak z (zastoinową) niewydolnością serca jak i z niewydolnością nerek.

Tab. 8. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (MZ 2020).

Rok	Liczba zgonów	
	Wartość bezwzględna	Na 100 tys. ludności
2013	110 797	288
2014	112 123	291
2015	123 538	321
2016	123 366	321
2017	135 829	353
2018	142 379	371

Rys. 9. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie MZ 2020).



Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii uwzględniają pacjentów z niewydolnością serca jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym (z chorobą nadciśnieniową).

Inne dane epidemiologiczne

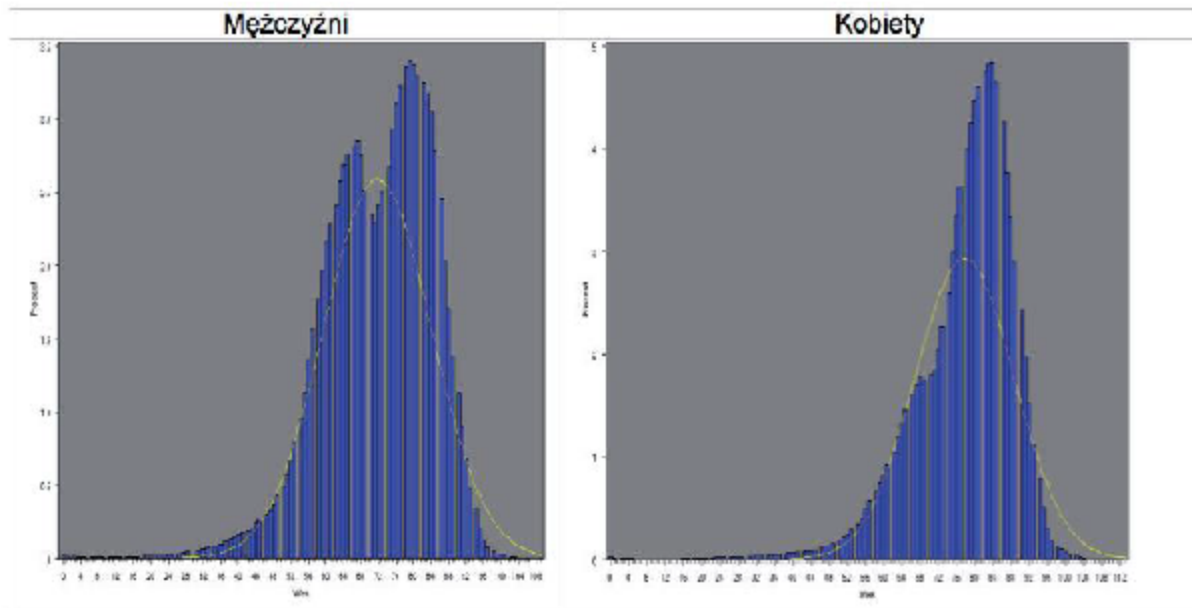
Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w populacji wykazywanej przed podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca (ICD-10: I 50, z rozszerzeniem I50.0, I50.1, I50.9) dominowały kobiety, stanowiące ok. 56% pacjentów (dane z okresu 2014-2016; IIG 2017).

Uważa się, że niewydolność serca dotyczy najczęściej chorych po 60 roku życia, jednak może wystąpić również u dzieci i młodzieży. Według szacunków badania Globalnego Obciążenia Chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) największą liczbę chorych notuje się wśród osób między 75. a 85. rokiem życia (MZ 2020).

W badanym okresie (2014-2016; IIG 2017) średni wiek kobiet wyniósł średnio 77,8 lat, natomiast mediana wieku - 80 lat. Z kolei średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat, a mediana

wieku - 73 lata (odchylenie standardowe wyniosło +/-12,3 roku). Na poniższym rysunku przedstawiono rozkład liczby pacjentów z HF w zależności od wieku i płci.

Rys. 10. Rozkład liczby pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wieku i płci (IIG 2017).



W grupie mężczyzn z HF obserwujemy dwa szczyty zachorowań (patrz powyższy rysunek): pierwszy w wieku ok. 68 lat, następnie po 68 r.ż. spadek liczby pacjentów, a następnie stopniowy wzrost do maksimum w wieku ok. 80 lat (IIG 2017).

Wiek i płeć mają również wpływ na zapadalność na niewydolność serca. Dane dotyczące zapadalności rejestrowanej w Polsce wg wieku i płci (% lub na 100 tys. kobiet/mężczyzn) przedstawiono w poniższych tabelach.

Rys. 11. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce (MPZ 2018).

Polska	Kobiety, %	Ludność miejska, %	<18 r.ż., %	18-44, %	44-54, %	54-64, %	65+, %
średnia	52,1	60,7	0,1	1,8	3,4	13,0	81,6

Rys. 12. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce na 100 tys. kobiet/mężczyzn (MPZ 2018).

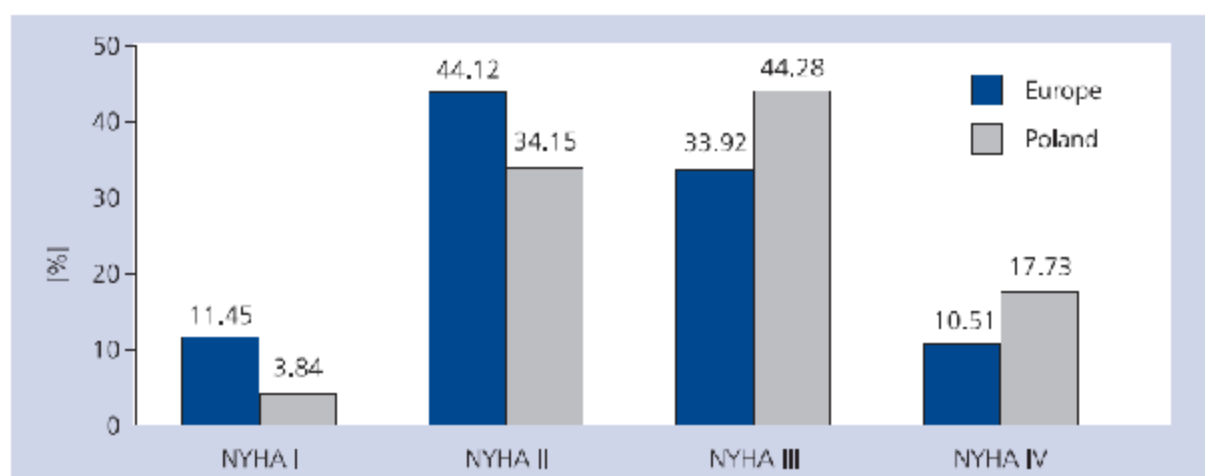
Polska	<18 r.ż.	18-44	44-54	54-64	65+
U kobiet	2,2	12,3	63,3	209,2	1574,4
U mężczyzn	2,8	23	138,3	470,3	1821,8

W latach 2009-2011 prowadzono europejski rejestr ESC-HF Pilot (ang. *European Society of Cardiology Heart Failure Pilot Survey*) - prospektywny, wielośrodkowy rejestr w 136 ośrodkach kardiologicznych, w 12 krajach europejskich (w tym w Polsce), którego celem było porównanie danych epidemiologicznych u chorych z niewydolnością serca (Sosnowska-Pasiarska 2013). Wśród chorych, u których możliwe było oznaczenie frakcji wyrzutowej lewej

komory, chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF <40%) stanowili 59% chorych (Zabojszcz 2013).

Wyniki rejestru wskazują również, że odsetek (96,2%) chorych diagnozowanych z objawową niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA; opis patrz rozdz. 2.1.1) w Polsce, a w szczególności z zaawansowaną postacią choroby był większy niż w pozostałych krajach europejskich (88,5%; patrz rysunek poniżej). Ponadto, polscy chorzy zapadają na HF w młodszym wieku niż pacjenci w pozostałych krajach europejskich (wiek >65 lat; 54% vs 65%) (Sosnowska-Pasiarska 2013).

Rys. 13. Struktura populacji chorych z niewydolności serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA w Polsce i innych krajach europejskich na podstawie badania ESC-HF Pilot (Sosnowska-Pasiarska 2013).



2.1.6 Obciążenie chorobą

W aspekcie niepełnosprawności chorujących choroby układu krążenia prowadziły w 2008 r. do utraty 151 milionów lat życia skorygowanych niepełnosprawności (DALY), co stanowiło 10% wszystkich DALY na całym świecie. Niewydolność serca w sposób szczególny prowadzi do niepełnosprawności chorych, która postępuje z upływem czasu i jest związana z niekorzystnym rokowaniem (IIG 2017).

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2020) obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 140 tys. chorych.

Niewydolność serca stanowi również istotny koszt ekonomiczny w systemie opieki zdrowotnej i społecznej w Polsce. Na diagnostykę i leczenie niewydolności serca wydaje się 3,2% środków Narodowego Funduszu Zdrowia (PTK 2016).

Największą część kosztów związanych z niewydolnością serca stanowią hospitalizacje z powodu HF (PTK 2016).

2.1.6.1 Hospitalizacje

Dane dotyczące hospitalizacji w Polsce

Zgodnie z raportem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZDP-PZH) w Polsce, w 2016 r. pacjenci szpitali najczęściej leczeni byli z następujących powodów (PZH 2018):

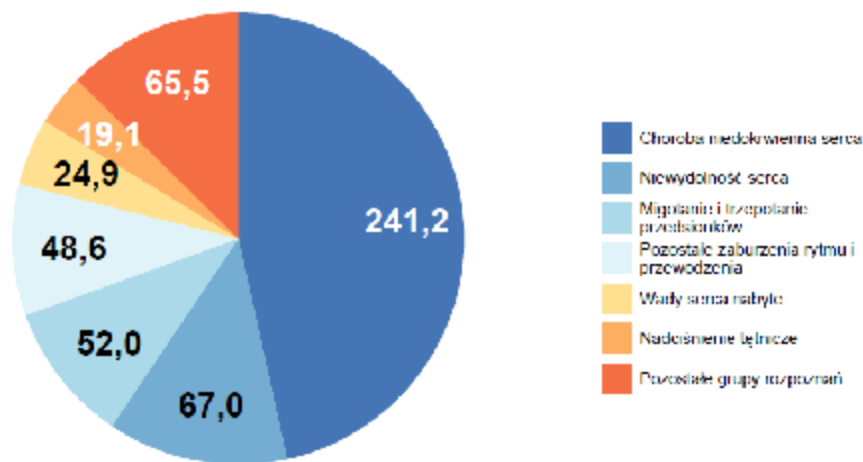
- **choroby układu krążenia (13,5% hospitalizowanych),**
- nowotworów ogółem oraz urazów i zatruc (po 8,9% hospitalizowanych),
- chorób układu moczowo-płciowego, trawiennego i oddechowego (odpowiednio 7,6%, 7,5%, 6,6% hospitalizowanych).

Choroby układu mięśniowo kostnego, przyczyny niedokładnie rozpoznane i choroby układu nerwowego to kolejne trzy grupy przyczyn pobytu w szpitalu o częstości 5,6%, 4,9%, 3,8 % hospitalizowanych (PZH 2018).

Należy podkreślić, że struktura przyczyn hospitalizacji uległa bardzo niewielkim zmianom w porównaniu z danymi prezentowanymi w poprzednim raporcie (dane z roku 2016), chociaż obserwuje się niewielki spadek udziału chorób układu krążenia i nowotworów (PZH 2018).

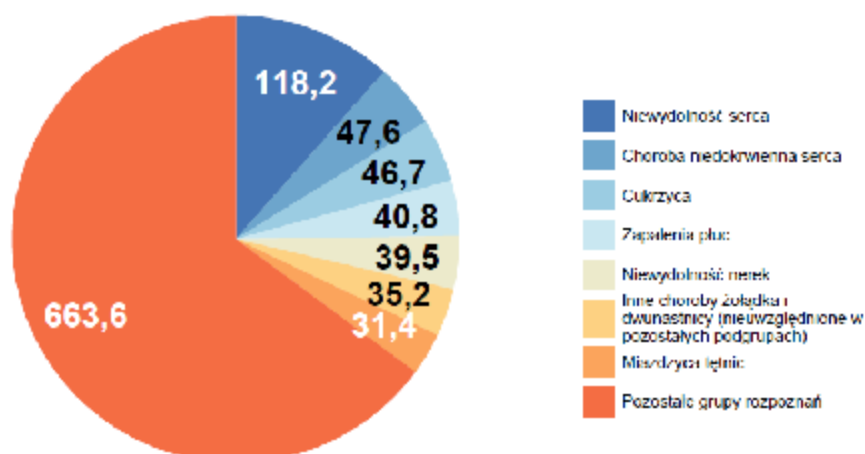
Wg Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski (MPZ 2018 szpitale) w 2016 r. niewydolność serca była drugą najczęstszą przyczyną hospitalizacji na oddziale kardiologicznym - hospitalizacje z tą grupą chorych stanowiły 13% wszystkich hospitalizacji (łącznie wszystkich hospitalizacji - 518,25 tys.). Strukturę hospitalizacji na oddziale kardiologicznym przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 14. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale kardiologicznym wg grup rozpoznań (MPZ 2018 szpitale).



Dodatkowo, hospitalizacje z grupy niewydolności serca stanowiły ponad 11% wszystkich hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych; chorzy z niewydolnością serca byli najczęściej hospitalizowaną grupą na tym oddziale (MPZ 2018 szpitale; patrz wykres poniżej).

Rys. 15. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale chorób wewnętrznych wg grup rozpoznań (MPZ 2018 szpitale).



W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe statystyki dotyczące liczby i struktury hospitalizacji z powodu niewydolności serca wg Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2018).

Rys. 16. Podstawowe statystyki dotyczące liczby i struktury hospitalizacji z powodu niewydolności serca w Polsce (MPZ 2018).

Łączna liczba hospitalizacji (w tym tryb je dno dniowy), tys.	Liczba hospitalizacji (w trybie je dno dniowym), tys.	Liczba hospitalizacji trwających 1 dzień (bez trybu jedno dniowego), tys.	Odsetek hospitalizowanych spoza województwa, %	Liczba hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców
191,4	-	2,9	3,74	498,02

Wg danych opracowanych pod kątem projektu programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS) liczba hospitalizacji rocznie wynosi 187 481 (Nessler 2018-KONS), co przy szacowanej liczbie chorych na niewydolność serca równej 618 447 chorych daje 30,3 hospitalizacji na 100 pacjento-lat.

Natomiast zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2020) na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r. 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 wynosi 22,5, przy uwzględnieniu liczby chorych na niewydolność serca na poziomie 1,242 mln chorych (dokładnie 1 242 129 chorych).

Wg Map Potrzeb Zdrowotnych łączna liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca jako rozpoznanie główne w Polsce wyniosła 191,4 tys. hospitalizacji, natomiast z powodu niewydolności serca z rozpoznaniem współistniejącym - 205,7 tys., co łącznie daje 397,1 tys. hospitalizacji. Wskaźnik liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców wyniósł 1 033,2 (MPZ 2018).

Spośród wszystkich hospitalizacji z rozpoznaniem niewydolności serca (I50) w Polsce w 2016 r. ponad 84% pacjentów hospitalizowanych było jeden raz w ciągu roku, 11,7% - dwa razy, a 3,8% - trzy razy lub więcej. Liczba hospitalizacji na 1 łóżko na oddziale chorób wewnętrznych lub oddziale kardiologicznym była równa 5,84. Łącznie hospitalizowano 156,9 tys. pacjentów, z czego 50,2% stanowiły kobiety. Pacjenci poniżej 65 lat stanowili 15,6% wszystkich pacjentów, z wyraźną przewagą mężczyzn w tej grupie wiekowej (MPZ 2018).

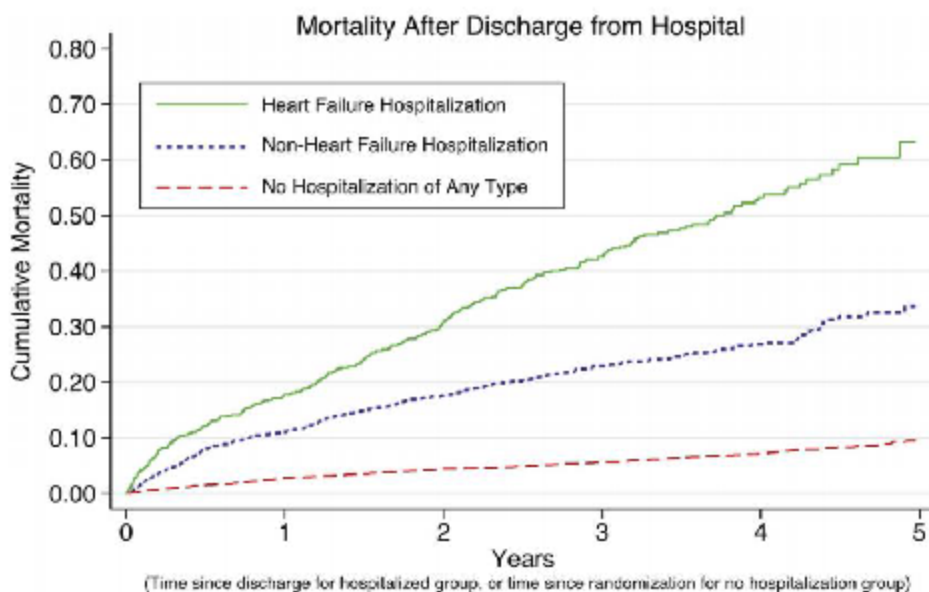
Wg badania Rywik 2011-ZOPAN, przeprowadzonego w populacji 822 pacjentów ambulatoryjnych z HF w klasie II-IV NYHA, w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie 31% osób było hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych średnio 1,3 (SD=0,6) hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych na pacjenta oraz 1,2 (SD=0,6) hospitalizacji z powodu HF na pacjenta. Ponadto, 66% osób wymagało dodatkowych, nieplanowanych wizyt lekarskich.

Częstość hospitalizacji chorego ma kluczowe znaczenia dla obserwowanej długości życia i może być surogatem przeżycia całkowitego. W 2017 r. opublikowano badanie Lin 2017, którego celem była ocena wpływu kolejnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca na ogólną śmiertelność. W grupie 51 286 chorych **wykazano, że wraz z kolejnymi hospitalizacjami skracają się mediana przeżycia całkowitego, a średni czas przeżycia wynosił:**

- 2,6 roku po jednej hospitalizacji,
- 1,8 roku po dwóch hospitalizacjach,
- 1,5 roku po trzech hospitalizacjach,
- 1,3 roku po czterech hospitalizacjach.

Skumulowany wskaźnik śmiertelności po wypisie ze szpitala, również wskazuje, że hospitalizacje z powodu HF stanowią czynnik prognostyczny niekorzystnych rokowań (patrz poniższy rysunek).

Rys. 17. Skumulowany wskaźnik śmiertelności po wypisie ze szpitala w zależności od typu hospitalizacji (Carson 2015)



Wskaźnik skumulowanej śmiertelności - lata (czas od wypisu w grupie hospitalizacji lub czas od randomizacji w grupie bez hospitalizacji). Hospitalizacja z powodu HF, hospitalizacja z powodu innego niż HF, brak hospitalizacji (od góry).

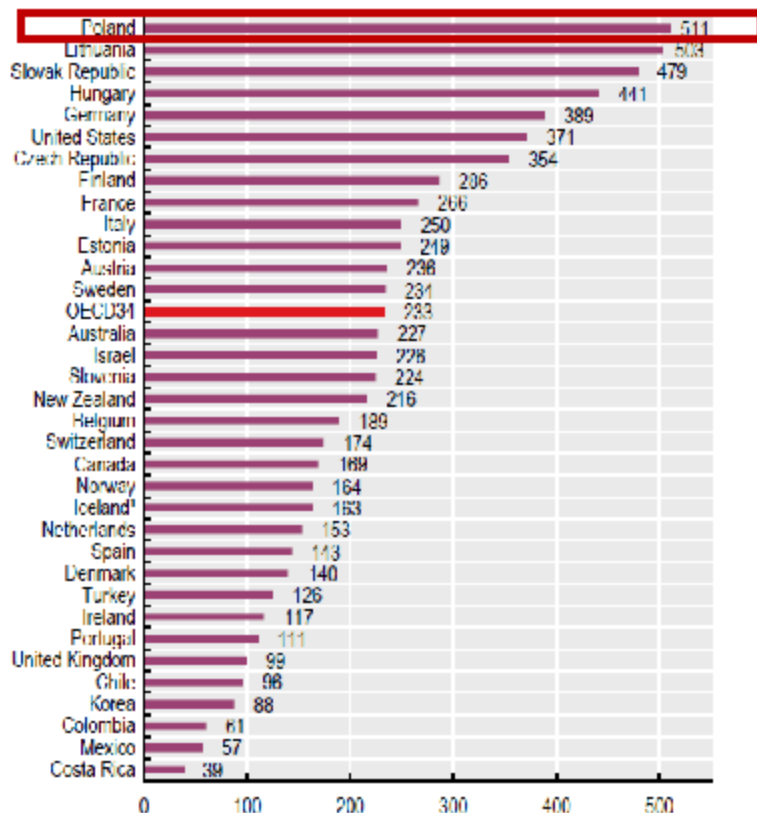
Polska, a inne kraje europejskie

Dane europejskiego rejestru ESC-HF Pilot (N=6 108 pacjentów w Europie, w tym 1 159 w Polsce) wskazują, że większość chorych (73%) włączonych do badania w Polsce była hospitalizowana z powodu niewydolności serca, natomiast w pozostałych ośrodkach europejskich przeważali pacjenci leczeni ambulatoryjnie (69%; Sosnowska-Pasiarska 2013).

Polska ma również dwa razy większe współczynniki hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca niż średnia w krajach OECD. **Ponadto, Polska zajmuje pierwsze miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców** (OECD 2019). **Wprowadzenie więc kompleksowych rozwiązań systemowych optymalizujących opiekę nad chorymi na niewydolność serca - w tym przede wszystkim dostęp do technologii medycznych redukujących ryzyko hospitalizacji i zgonu na tę chorobę oraz przesuwanie ciężaru opieki z trybu szpitalnego na przychodniowy** (IIG 2017).

Na poniższym rysunku przedstawiono dane dotyczące hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca w Polsce i w innych krajach w 2017 r. (lub w najbliższym roku, dla którego dostępne były dane) w postaci współczynników standaryzowanych wg płci i wieku na 100 tys. mieszkańców (OECD 2019).

Rys. 18. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca w Polsce i innych krajach europejskich (OECD 2019).



Wg danych OECD (OECD 2019) liczba hospitalizacji w Polsce wynosi 511 na 100 tys. mieszkańców, co przy założeniu liczebności mieszkańców (liczba ludności) w Polsce na poziomie około 38 mln (dane GUS), daje około 196 tys. hospitalizacji rocznie.

Wg danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia na podstawie danych NFZ liczba hospitalizacji wynosi 278 897 (2018 r.).

Biorąc pod uwagę, przedstawione powyżej dane można uznać, że zapobieganie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca jest istotnym celem leczenia niewydolności serca.

2.1.6.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia niewydolności serca

Niewydolność serca generuje zarówno koszty bezpośrednie medyczne ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej poszczególnych państwa, jak i koszty pośrednie ponoszone przez społeczeństwa w wyniku utraty produktywności obywateli (IIG 2017).

Koszty bezpośrednie

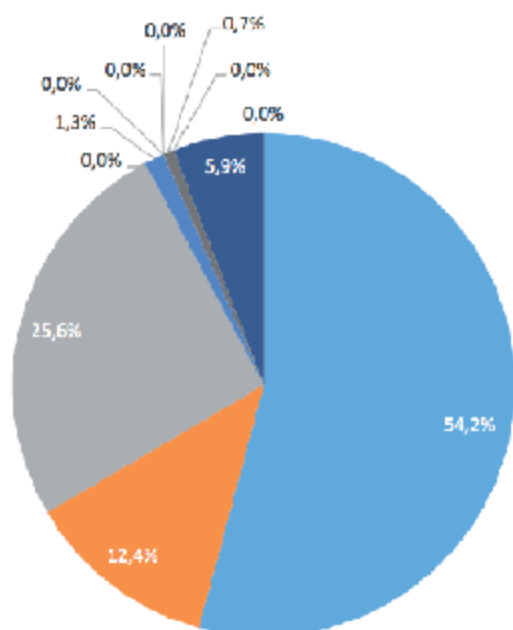
Pacjenci z niewydolnością serca są wykazywani przez płatnika we wszystkich rodzajach świadczeń. W zakresie liczby pacjentów, na rzecz których wykonywana wykonano świadczenia medyczne, na pierwszym miejscu jest podstawowa opieka zdrowotna, w ramach której z ogólnej liczby pacjentów realizowane są świadczenia dla ok. 54%. Kolejnym segmentem rynku ochrony zdrowia w Polsce w którym obserwujemy wykazywanie świadczeń i rozpoznań I50 (wg ICD-10) jest lecznictwo szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (IIG 2017).

Odmiennie kształtują się koszty ponoszone ze środków publicznych na terapię niewydolności serca w poszczególnych rodzajach świadczeń. Głównym beneficjentem jest lecznictwo szpitalne, drugim segmentem o wysokiej kosztochłonności są świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze oraz ambulatoryjna opieka specjalistyczna (IIG 2017).

Na poniższych schematach przedstawiono rozkład liczby pacjentów oraz udział wydatkowanych środków na terapię niewydolność serca w poszczególnych rodzajach świadczeń.

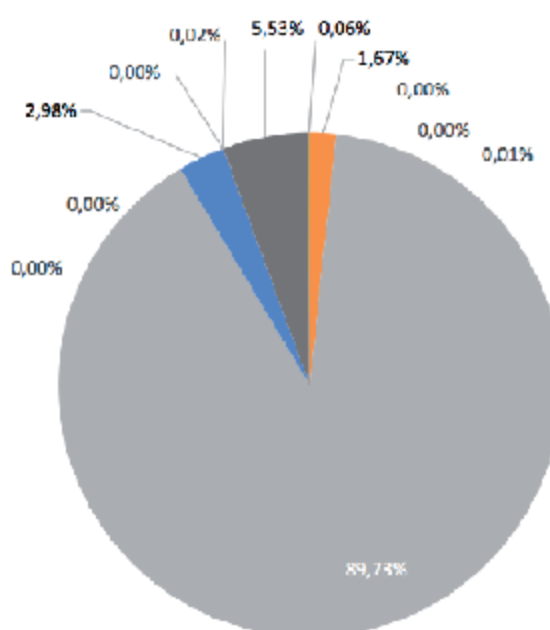
Rys. 19. Rozkład liczby pacjentów oraz udział wydatkowanych środków na terapię niewydolność serca w poszczególnych rodzajach świadczeń (IIG 2017).

Udział liczby pacjentów w poszczególnych rodzajach świadczeń



- * 01 PODSTAWOWA OPIEKA ZDROWOTNA
- * 03 LECZENIE SZPITALNE
- * 05 REHABILITACJA LECZNICZA
- * 10 PROFILAKTYCZNE PROGRAMY ZDROWOTNE
- * 14 OWIADCZENIA PIELEGNACYJNE I OPIEKUNCZE
- * 16 RATOWNICTWO MEDYCZNE

Udział wydatkowanych środków na poszczególne rodzaje świadczeń



- * 02 AMBULATORYJNE OWIADCZENIA SPECJALISTYCZNE
- * 04 OPIEKA PSYCHIATRYCZNA I LECZENIE UZALEŻNIEN
- * 07 LECZENIE STOMATOLOGICZNE
- * 11 OWIADCZENIA ODREŚNIE KONTRAKTOWANE
- * 15 OPIEKA PALIATYWNA - HOSPICYJNA
- * 17 POMOC DORAŻNA I TRANSPORT SANITARNY OD 2009

Dane NFZ za lata 2014-2016 z uwzględnieniem kodów ICD-10: I50 z rozszerzeniami I50.0; I50.1; I50.9. I50.0 - niewydolność serca zastoinowa, I50.1 - niewydolność serca lewokomorowa, I50.9 - niewydolność serca, nie określona.

W latach 2014-2016 obserwowana liczba pacjentów z wykazaniem rozpoznaniem niewydolności serca wynosiła średnio ok. 630 pacjentów/rok, przy czym obserwowany trend w tych latach był spadkowy - niewielki spadek liczby pacjentów (dynamika ujemna ok. -2%; IIG 2017).

Wartość wydatkowanych środków NFZ w latach 2014-2016 rosta (średniorocznie ok. +9%) z poziomu 757, 4 mln zł (2014 r.), 824,3 mln zł (2015 r.) do 900,3 mln zł (2016 r.), co przełożyło się na wzrost finansowania na poziomie ok. 143 mln zł w analizowanym okresie (tj. 1,3-1,4 procent środków przeznaczonych przez płatnika na świadczenia zdrowotne) (IIG 2017).

Należy uwzględnić, że 90% wydatków NFZ przeznaczonych na niewydolność serca stanowiły koszty hospitalizacji (IIG 2017 podsumowanie). Szacowane koszty hospitalizacji na 1 pacjenta na rok wyniosły 4 645 zł w 2016 r. (IIG 2017).

Rys. 20. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016 (IIG 2017 podsumowanie).



Źródło: Łyszczarz B i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Podsumowanie raportu. Instytut Innowacyjna Gospodarka.

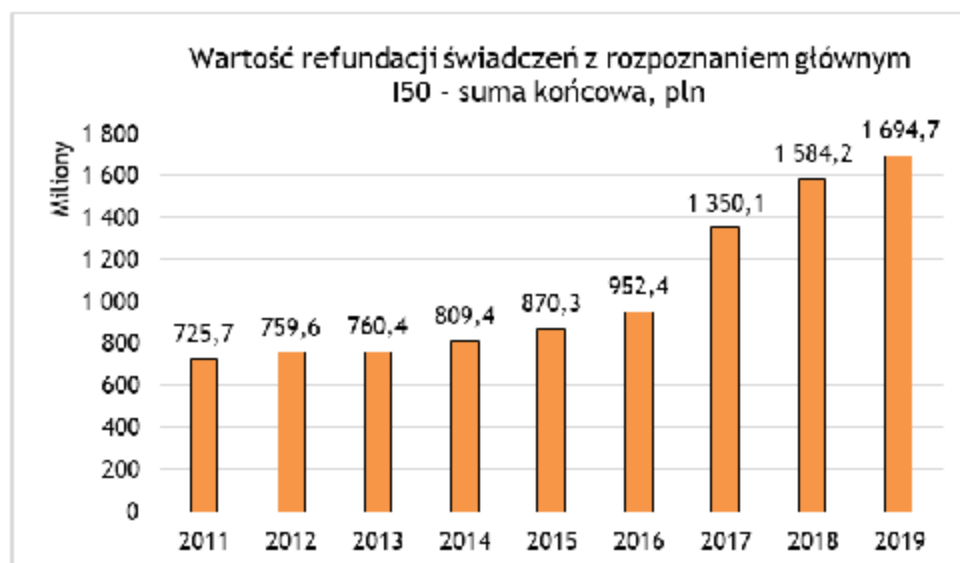
Tab. 9. Zestawienie wyników w zakresie liczby pacjentów oraz wydatków NFZ na terapię i opiekę nad pacjentami z rozpoznaniem z grupy I50 (IIG 2017).

Kategoria	2014	2015	2016
Liczba pacjentów, n	645 735	629 234	618 447
Wydatki NFZ, mln zł	757,4	824,3	900,3
Średni koszt wydatków na 1 pacjenta, zł	1 173	1 310	1 455
Udział kosztów leczenia I50 w wartości kosztów przeznaczonych na świadczenia zdrowotne w budżecie NFZ (bez leków)	1,34%	1,37%	1,42%

Sumarycznie w okresie 2014-2016 Narodowy Fundusz Zdrowia wypłacił 2 482 227 tys. zł na diagnostykę, terapię oraz opiekę nad pacjentami z niewydolnością serca. Wydatki te były przeciwnie skorelowane do płci i odsetek udziału kosztów ponoszonych w odniesieniu do mężczyzn wyniósł ok. 57 - 58% wszystkich wydatków (IIG 2017).

Systematyczny wzrost wartości refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (niewydolność serca) obserwuje się także na podstawie danych NFZ dostępnych na portalu „Zdrowe dane” (patrz poniższy wykres) (NFZ Zdrowe dane). **Zgodnie z dostępnymi danymi NFZ wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 wyniosła w 2019 roku 1,69 mld zł.**

Rys. 21. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (NFZ Zdrowe dane).



Obserwowano systematyczny wzrost udziału wydatków związanych z leczeniem szpitalnym w całkowitych wydatkach związanych z refundacją świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 - od 84% w 2011 roku do 94% w 2019 roku (odpowiednio 0,61 mld zł w 2018 r. i 1,60 mld zł w 2019 r.) (NFZ Zdrowe dane).

Patrząc na trend wzrostowy wydatków na przestrzeni lat można zakładać, że w 2020 roku NFZ na HF wyda 1,84 mld zł, z czego 1,73 mld zł (94%) będą stanowić koszty hospitalizacji chorych z powodu niewydolności serca (obliczenia własne na podstawie NFZ Zdrowe dane).

W 2013 r. opublikowano wyniki badania POLKARD, którego celem było określenie zużycia zasobów medycznych na leczenie i opiekę nad pacjentami z HF oraz oszacowanie kosztów z tym związanych. Koszty opieki nad pacjentami z HF oszacowano na podstawie zużycia poszczególnych zasobów i kosztów jednostkowych świadczeń w 2011 r. Bezpośrednie koszty leczenia pacjenta z niewydolnością serca w Polsce mogą wynosić średnio od 3 373,23 do 7 739,49 zł (Czech 2013).

Autorzy badania POLKARD wskazują, że główną składową kosztów bezpośrednich jest koszt hospitalizacji (Czech 2013). W poniższej tabeli przedstawiono koszty i czas trwania hospitalizacji pacjentów z niewydolności serca.

Tab. 10. Koszty i czas trwania hospitalizacji pacjentów z HF (IIG 2017).

Rok	Koszt hospitalizacji na 1 pacjenta na rok	Mediana czasu hospitalizacji (+/-1)	Średni czas hospitalizacji
2014	3 698	6	6,76
2015	4 336 (wzrost o 17%)	6	6,77
2016	4 645 (wzrost o 7%)	6	6,66

Koszt roczny hospitalizacji (z rehospitalizacjami) wynosi maksymalnie 7,7 tys. zł wg publikacji Grelewska 2019. Statystyki dotyczące kosztów hospitalizacji na podstawie różnych publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Koszty hospitalizacji w leczeniu niewydolności serca.

Rok	2016/2015/2014	2012	2011	2017	2014	2009	2011
Koszt, zł	4 645/ 4 336/ 3 968	2 465,08	2 538,86- 7 446,17 (z AICU)	7 732	6 709,70	2 805/ 2 231/ 3 231	ok. 3 329
Uwagi	Koszt hospitalizacji na 1 pacjenta na rok	Średnia wartość 1 hospitalizacji	Średni roczny koszt hospitalizacji	Koszt hospitalizacji na 1 pacjenta na rok	Zastoinowa HF - rok1/2 i kolejne lata, NFZ + pacjent	Zastoinowa HF: <i>fatal/nonfatal/maintenance</i>	Pierwszy rok/kolejne lata
Źródło	IIG 2017	IZWOZ 2013 (Statystyki JGP)	Czech 2013 (POLKARD)	Grelewska 2019 (chorzy z cukrzycą)	Hałdaś 2015	Grzeszczak 2012 (POLKARD, chorzy z cukrzycą)	Szurto 2011 (chorzy z cukrzycą)

JGP - jednorodne grupy pacjentów; AICU - oddziały anestezjologii i intensywnej terapii

W latach 2018 i 2019 na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych opublikowano 4 raport refundacyjne, w których przedstawiono koszty związane z leczeniem HF. Koszty roczne wg raportów wynoszą ok. 7 tys. (brak stwierdzenia co pokrywają).

Tab. 12. Koszty HF na podstawie raportów refundacyjnych.

Rok	2016	2018	2019	2018
Koszt, zł	3 623,09	6 987,41 (6 288,67-7 686,15)	6 942,08	7 338,62 (6 977,91-8 053,06)
Uwagi	Średni koszt hospitalizacji z powodu HF zakończonej zgonem (E50, 52, 53, 54 ważona)	HF - rok wystąpienia/kolejne lata (Hałdaś 2015, NFZ)	HF w 1 roku/w kolejnych latach z SA	HF rok wystąpienia/kolejne lata
Zlecenie	79/2019 (Xarelto)	64/2019 (Fiasp)	56/2019 (Ozempic)	191/2018 (Invokana)

SA - analiza wrażliwości; strona AOTMiT: <https://bipold.aotm.gov.pl/>

Niewydolność serca jako przyczyna niezdolności do pracy

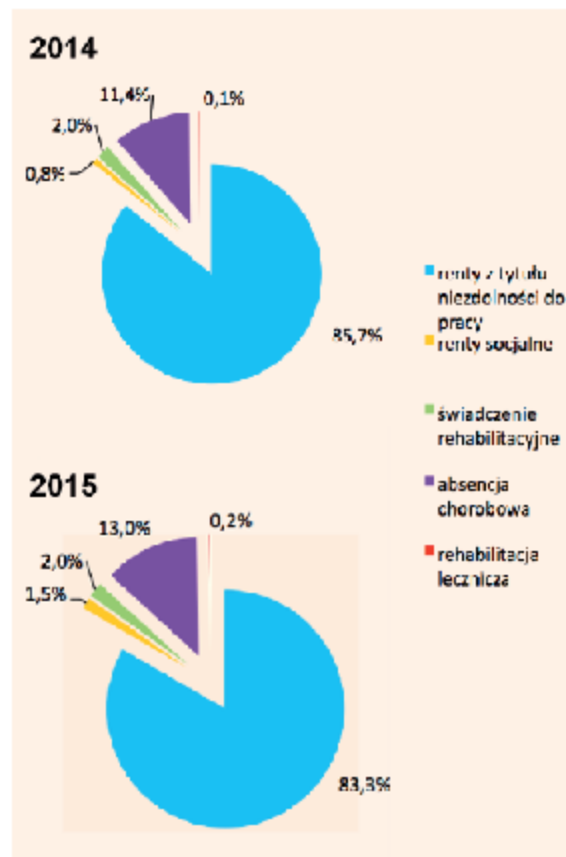
Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w 2015 r. wyniosły 33 855,7 mln zł i były wyższe o 4% od wydatków poniesionych w 2014 r. (tj. 32 539,8 mln zł) (IIG 2017).

Wydatki związane z chorobami układu krążenia w 2015 r. stanowiły 13,2% ogółu wydatków na świadczenia związane z niezdolności do pracy, a w 2014 r. - 14%. **Niewydolność serca to wydatki rządu 190,9 mln zł w 2015 r. oraz 190,8 mln zł w 2014 r.** (IIG 2017).

Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy **mężczyzn stanowiły ok. 87%** wydatków na HF (2014r. : 166 557,7 tys. zł vs 24 211,6 tys. zł; 2015r. : 167 128,1 tys. zł vs 23 815,3 tys. zł). Wydatki na świadczenia kobiet z tytułu niewydolności serca są 7-krotnie niższe od wydatków na świadczenia mężczyzn (IIG 2017).

Największą pozycję wydatków na świadczenia poniesione z tytułu niewydolności serca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy. W 2014 r. wydatki na te świadczenia stanowiły 86% wydatków ogółem związanych z tą chorobą, natomiast w 2015 r. - 83% (IIG 2017). Poniżej przedstawiono strukturę wydatków według rodzaju świadczeń w latach 2014-2015.

Rys. 22. Struktura wydatków związanych z niezdolnością do pracy w latach 2014-2015 wg rodzajów świadczeń (IIG 2017).



W porównaniu z 2014 r. **liczba zaświadczeń lekarskich wystawionych w związku z niewydolnością serca wzrosła o 5,1% i dotyczyła 21,5 tys.** przypadków na łączną liczbę 432,7 tys. dni absencji chorobowej (co stanowi 50% zaświadczeń z tytułu chorób układu krążenia) (IIG 2017).

W 2015 r. z powodu niewydolności serca **9,5 tys. osób co najmniej raz przebywało na zwolnieniu lekarskim**. W tej liczbie 7,8 tys. stanowili **mężczyźni**. 44% zaświadczeń dotyczyło osób w przedziale wiekowym **50-59 lat**, drugą grupę (24%) stanowił przedział **60-64 lata**. Spośród osób z chorobami serca 36% orzeczeń dotyczyło niewydolności serca (IIG 2017).

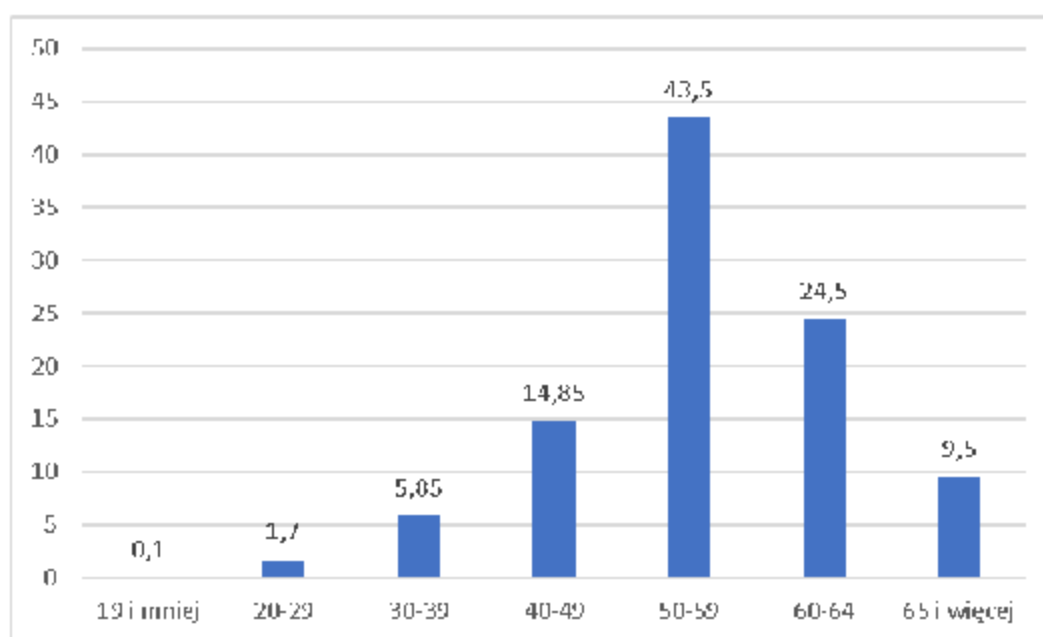
W porównaniu z 2014 r., odnotowano wzrost liczby ubezpieczonych, którym w 2015 r. wystawione zostało przynajmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niewydolności serca o 3,3%, wzrost liczby zaświadczeń lekarskich o 5,4% zaś liczby dni absencji chorobowej o 6,9% (IIG 2017).

Dane statystyczne dotyczące absencji chorobowej z powodu niewydolności serca w latach przedstawiono w tabeli i na wykresie.

Tab. 13. Absencja chorobowa z powodu HF w latach 2014-2015 (IIG 2017).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej w tys.	Liczba zaświadczeń lekarskich w tys.	Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego w dniach	Liczba osób w tys.	Przeciętna długość absencji chorobowej w roku w dniach
2014	404,8	20,4	19,84	9,2	44,11
2015	432,7	21,5	20,17	9,5	45,37

Rys. 23. Struktura liczby osób ubezpieczonych w ZUS, którym przynajmniej raz w roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu HF - średnia (w oparciu o IIG 2017).



Na podstawie najnowszych danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z 2019 r. (Dane ZUS) liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich z powodu chorób układu krążenia stanowiła odpowiednio 5,0% i 4,2% dni absencji chorobowych i zaświadczeń lekarskich ogółem. Liczba zaświadczeń lekarskich z powodu HF wyniosła ok. 31 tys. w 2019 r. (ok. 611 tys. dni absencji chorobowej).

Liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich z powodu HF wzrosła o odpowiednio o **15,4% i 14,2% w 2017 vs 2016**, o **9,6% i 9,4% w 2018 vs 2017** oraz o **6,4% i 10,1% w 2019 vs 2018** (Dane ZUS).

W 2019 r. liczba dni absencji chorobowej z powodu niewydolności serca wyniosła 611 302, a liczba zaświadczeń lekarskich - 30 830. Zgodnie z danymi ZUS na 2019 r., niewydolność serca stanowi piątą jednostkę chorobową w ramach chorób układu krążenia pod względem największej liczby dni absencji chorobowej i największej liczby zaświadczeń lekarskich (Dane ZUS).

Tab. 14. Liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich w latach 2016-2019 na podstawie danych ZUS r. (dane ZUS).

Rok	Ogółem (A00-z99)		Choroby układu krążenia (I00-I99)		Niewydolność serca (I50)	
	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	238 659 822	19 204 039	12 239 697	853 216	454 187	22 416
2017	245 568 567	19 792 448	12 210 793	844 659	524 217	25 589
2018	243 692 552	19 948 520	11 920 377	820 417	574 692	27 996
2019	238 765 853	19 912 959	12 030 831	843 176	611 302	30 830

Koszty pośrednie

Koszty pośrednie stanowią element społecznych analiz kosztów chorób oraz istotne zagadnienie w ocenie technologii medycznych. Koszty te odzwierciedlają straty gospodarcze związane z utratą produktywności na skutek choroby i ponoszone są przez różne podmioty gospodarcze - gospodarstwa domowe, przedsiębiorstwa, a także podmioty publiczne (IIG 2017).

Szacowanie kosztów pośrednich choroby jest obszarem analiz ekonomicznych w ochronie zdrowia uwarunkowanych licznymi czynnikami, w tym dostępnością danych, która w znaczącym zakresie determinuje sposób prowadzenia analizy. Konieczne jest dokonanie pewnych wyborów w zakresie metodyki szacowania kosztów, które mają znaczenie dla interpretacji wyników (IIG 2017). W poniżej tabeli przedstawiono najważniejsze aspekty metodyczne badania kosztów pośrednich niewydolności serca.

Tab. 15. Aspekty metodyczne badania kosztów pośrednich niewydolności serca (IIG 2017).

Kategoria	Zastosowane rozwiązanie
Elementy składowe kosztów	<ul style="list-style-type: none"> absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm opiekunów nieformalnych, niezdolność do pracy, wczesny zgon
Metoda szacowania kosztów	Metoda ludzkiego kapitału
Jednostka produktywności	PKN na jednego pracującego
Współczynnik korekty produktywności	0,65
Stopa dyskontowa	5%
Wpływ na sektor finansów publicznych	Zmniejszone potencjalne wpływy z tytułu podatków dochodowych od osób fizycznych (PIT) i prawnych (CIT), akcyzowego i od towarów i usług (VAT) oraz składek na ubezpieczenia społeczne
Populacja objęta badaniem	Chorzy na niewydolność serca i ich opiekunowie w Polsce
Okres badania	2014-2015
Główne źródło danych	<ul style="list-style-type: none"> Portal Statystyczny ZUS (psz.zus.pl), dane uzyskane bezpośrednio od ZUS i KRUS, GUS, Dziedziczne bazy danych (swaid.stat.gov.pl),

Kategoria	Zastosowane rozwiązanie
	<ul style="list-style-type: none"> Ministerstwo Finansów (Sprawozdania z wykonania budżetu państwa)

Oszacowane całkowite koszty niewydolności serca w Polsce wyniosły 3,595 mld złotych w 2014 roku i wzrosły do 3,913 mld złotych w 2015 roku, co stanowiło wzrost o 8,9% (IIG 2017).

Struktura kosztów pośrednich była następująca (IIG 2017):

- Przedwczesne zgony:** (62%) 2 mld 167 mln zł w 2014 roku i 2 mld 444 mln zł w 2015 roku (wzrost o 13%).
- Prezenteizm** (obniżona produktywność osób chorych, obecnych w pracy): (21%) 801,2 mln zł w 2014 roku i 816,1 mln zł w 2015 roku, co stanowiło (wzrost o 1,9%).
- Trwała niezdolność do pracy:** (13%) 484,1 mln zł w 2014 roku i 497,2 mln zł w 2015 roku (wzrost o 2,7%).
- Absenteizm** (nieobecność osób chorych w pracy): (4%) 142,3 mln zł w 2014 roku i 155,2 mln zł w 2015 roku (wzrost o 9%).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty pośrednie niewydolności serca w Polsce w latach 2014-2015 z uwzględnieniem poszczególnych składowych kosztów.

Tab. 16. Koszty pośrednie niewydolności serca w latach 2014-2015 (IIG 2017).

Kategoria kosztów	2014		2015	
	Koszty w zł	Koszty jako % PKB	Koszty w zł	Koszty jako % PKB
Absenteizm chorych	142 252 105	0,00827	155 171 427	0,00862
Prezenteizm chorych	746 661	0,00004	931 949	0,00005
Absenteizm opiekunów	801 241 202	0,04659	816 101 753	0,04536
Niezdolność do pracy	2 166 546 552	0,12598	2 444 095 177	0,13583
Wczesny zgon	484 107 282	0,02815	497 172 054	0,02763
Łącznie	3 594 893 801	0,20904	3 913 472 360	0,21750

Konsekwencją utraty produktywności związanej z HF była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1,089-1,197 mld złotych rocznie w zależności od roku. Ponad połowę tych strat stanowiły utracone potencjalne wpływy podatkowe (PIT, CIT, akcyzy, VAT), natomiast 44-45% strat dotyczyło składek na ubezpieczenia społeczne (patrz poniższa tabela, IIG 2017).

Tab. 17. Utracone na skutek niewydolności serca dochody publiczne z tytułu podatków i składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (IIG 2017)

Utracone wpływy z tytułu:	2014	2015
PIT	163 148 663	182 496 641

Utracone wpływy z tytułu:	2014	2015
CIT	63 848 804	70 213 012
akcyzy	129 598 246	138 572 715
VAT	250 605 567	272 723 035
składek na ubezpieczenia społeczne	482 450 328	533 089 929
składek na ubezpieczenia zdrowotne	134 448 769	146 223 765
Łącznie utracone dochody publiczne*	1 088 651 579	1 197 086 332

*Łącznie utracone dochody publiczne nie są sumą wszystkich kategorii, gdyż składki na ubezpieczenie zdrowotne są częścią składek na ubezpieczenie społeczne.

2.1.6.3 Podsumowanie

Największą składową kosztów bezpośrednich stanowią hospitalizacje (90%) pomimo iż najwięcej pacjentów zarejestrowano w POZ (54%), a nie w lecznictwie szpitalnym (25%) (IIG 2017). **W Polsce częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca jest ponad 2-krotnie większa niż średnia krajów OECD (OECD 2019). Średnia liczba hospitalizacji na 100 pacjentów wynosi 22,5** (na podstawie danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia), **co wprost przekłada się na ekonomiczne obciążenia płatnika publicznego.**

Bezpośrednie koszty leczenia pacjenta z niewydolnością serca w Polsce mogą wynosić od 3 373,23 PLN do 7 739,49 PLN w przeliczeniu na jednego chorego (Czech 2013).

Potencjalne straty gospodarcze związane ze zmniejszeniem produkcji spowodowanym niewydolnością serca (koszty pośrednie) były prawie 5-krotnie wyższe w porównaniu z wydatkami ponoszonymi na leczenie (tj. kosztami bezpośrednimi) (IIG 2017). Jest to przede wszystkim konsekwencja braku dostępności skutecznych technologii medycznych oraz kompleksowego modelu opieki nad pacjentem (WEI 2018). Największy odsetek w strukturze kosztów stanowiły koszty przedwczesnych zgonów (62% kosztów pośrednich) (IIG 2017).

Niewydolność serca jest więc obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce (WEI 2018). Zmniejszenie skali występowania choroby poprzez zwiększenie dostępności nowoczesnych form terapii i poprawę organizacji opieki pozwoliłoby na ograniczenie części kosztów pośrednich (IIG 2017).

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2018 r. jako priorytet zapisano „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, **niewydolności serca** i udarów mózgu”. Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby (WEI 2018). Tym samym rozwiązania, które przynoszą korzyści w wymiarze klinicznym i ekonomicznym, być traktowane priorytetowo.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Do podstawowych celów leczenia przewlekłej niewydolności serca zalicza się (Szczeklik 2019, Inamadar 2016, ESC 2016):

- leczenie choroby będącej przyczyną PNS, np. choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wady zastawkowej,

- profilaktyka i leczenie stanów odpowiedzialnych za zaostrzenia PNS,
- zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju,
- poprawa tolerancji wysiłku (wydolności wysiłkowej),
- poprawa jakości życia,
- hamowanie progresji przebudowy lewej komory,
- zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu niewydolności serca i nagłej śmierci sercowej (ogólnie zmniejszenie śmiertelności całkowitej),
- zapobieganie hospitalizacjom.

Postępowanie nefarmakologiczne

Postępowanie nefarmakologiczne w niewydolności serca (Szczeklik 2019):

1. W przypadku nasilonych zatrzymywania sodu i wody w ustroju (NYHA III-IV) - **ograniczenie podaży sodu** zwykle do 2-3 g/d (<2 g/d jeśli objawy się utrzymują, zwłaszcza w razie opomości na diuretyki) i **po daży płynów** do 1,5-2,0 l/d (konieczne gdy stężenie sodu <130 mmol/l). Gdy objawy są łagodne lub umiarkowane, ograniczenie podaży płynów prawdopodobnie nie przynosi korzyści, należy unikać nadmiernej podaży sodu.
2. **Regularna kontrola masy ciała:**
 - a) przyrost masy ciała >2 kg w ciągu 3 dni może świadczyć o zatrzymywaniu wody w ustroju wskutek PNS,
 - b) redukcja masy ciała u osób otyłych,
 - c) poprawa odżywiania u chorych z cechami niedożywienia (BMI <22 kg/m², masa ciała <90% należnej).
3. **Ograniczenie spożycia alkoholu** do 1-12 g/d dla kobiet i ≤20-25 g/d dla mężczyzn, abstynencja przy podejrzeniu kardiomiopatii alkoholowej.
4. **Zaprzestanie palenia tytoniu.**
5. **Unikanie** (jeśli to możliwe) **niektórych leków:** niesteroidowych leków zapalnych i koryzobów, glikokortykosteroidów (GKS), leków antyarytmicznych klasy I, soli litu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, dronedronu, niedihydropirynidynowych blokerów kanału wapniowego, α₁-blokerów, moksonidyny, metforminy, pochodnych tiazolidynodionu, antracyklin.
6. **Szczepienie przeciwko grypie (coroczne) i przeciwko pneumokokom.**
7. Regularna, umiarkowana aktywność fizyczna, w stabilnym stanie fizycznym trening fizyczny, o ile to możliwe.
8. Unikanie podróży do okolic położonych na wysokości >1500 m n.p.m. lub gorących i wilgotnych. Jako środek transportu przy długotrwałej podróży preferuje się samolot, by uniknąć następstwa długotrwałego ograniczenia ruchu.
9. Rozpoznawanie i leczenie klinicznie istotnej depresji.

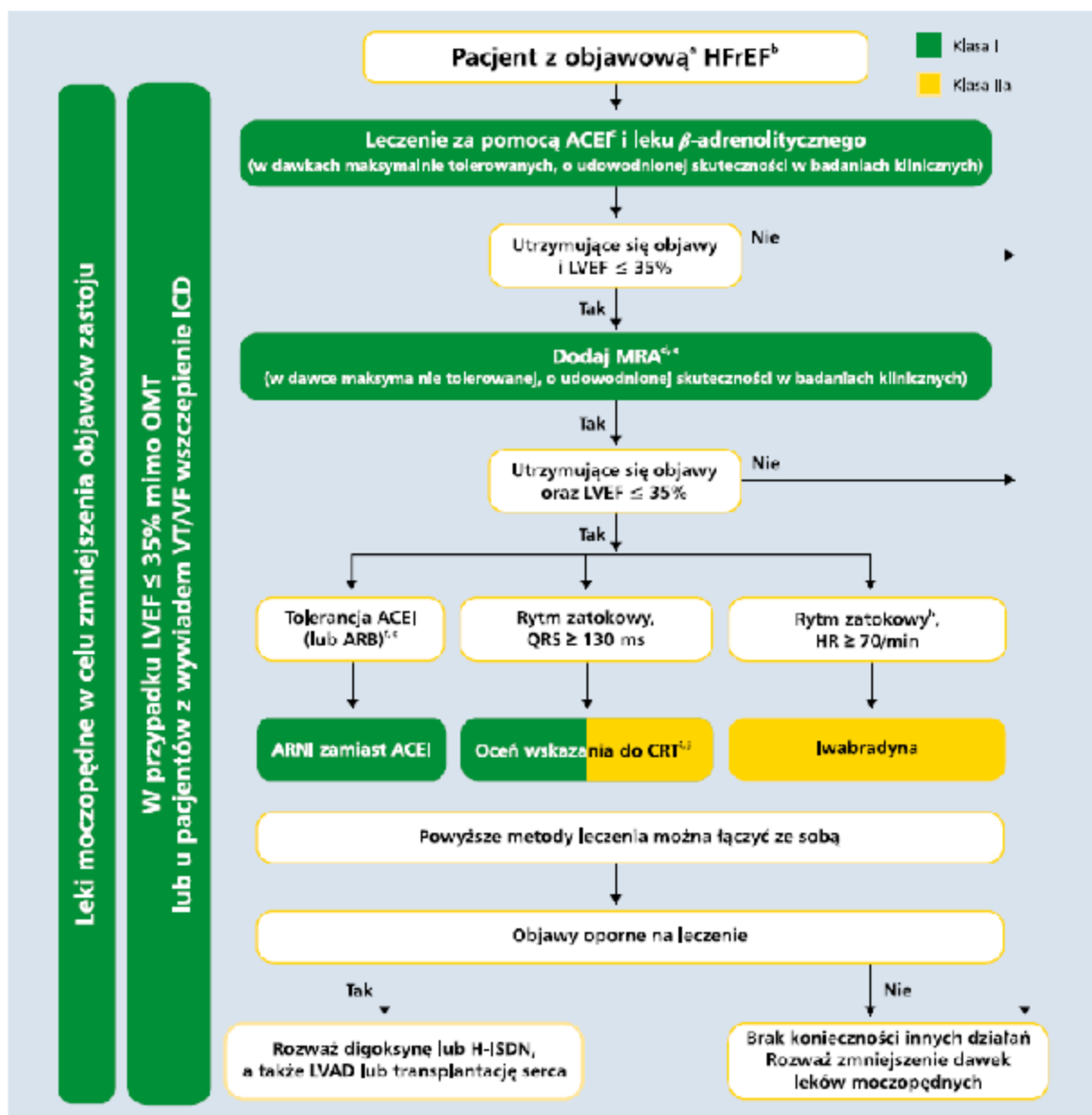
10. W przypadku współistniejącego centralnego bezdechu sennego potwierdzonego polisomnograficznie należy rozważyć zastosowanie CPAP (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*).

Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności serca z dysfunkcją skurczową lewej komory

Poniżej przedstawiono algorytm leczenia HF z obniżoną frakcją wyrzutową wg wytycznych europejskich (ESC 2016) z wykorzystaniem leków i urządzeń wszczepialnych.

Obecnie przyjmuje się, że zapobieganie hospitalizacjom z powodu HF oraz poprawa wydolności fizycznej pacjentów są istotnymi wskaźnikami skuteczności terapii i są one uwzględniane po upewnieniu się, że dana interwencja nie zwiększa ryzyka zgonu (ESC 2016).

Rys. 24. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wg ESC (ESC 2016).



Leczenie farmakologiczne należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać do dawki docelowej, której skuteczność udokumentowano w badaniach klinicznych, lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Jeśli to możliwe, u chorych hospitalizowanych, leczenie β -blokerem, ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny, ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), ARB (antagoniści receptora angiotensyny, ang. *angiotensin receptor blocker*) albo antagonistą aldosteronu należy rozpoczynać przed wypisaniem ze szpitala (Szczeklik 2019).

Leki stosowanie w leczeniu chorych z HFrEF (Szczeklik 2019, ESC 2016):

- 1) ACEI - należy stosować u każdego chorego z LVEF $<40\%$, niezależnie od występowania objawów klinicznych niewydolności serca; zmniejszają śmiertelność, chorobowość oraz objawy podmiotowe i częstość hospitalizacji, zwiększają wydolność czynnościową; korzystne w PNS efekty hamowania angiotensyny II (poprzez hamowanie jej wytwarzania [ACEI] lub wiązania z receptorem typu 1 [ARB]) obejmują:
 - zwalnianie przebudowy lewej komory i zmniejszenie ryzyka zaostrzenia PNS,
 - zmniejszenie ryzyka zgonu w wyniku progresji PNS i (w mniejszym stopniu) ryzyka nagłej śmierci sercowej,
 - przeciwdziałanie destabilizacji blaszki miażdżycowej i zmniejszenie ryzyka ostrych zespołów wieńcowych,
 - zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego oraz zwiększenie pojemności minutowej serca,
 - zapobieganie nadmiernej aktywacji neurohormonalnej „z odbicia” oraz hipokaliemii towarzyszącej stosowaniu diuretyków pętlowych i tiazydowych lub tiazydopodobnych,
 - przeciwdziałanie hiponatremii z rozcieńczenia,
 - efekt nefroprotektoryjny,
 - zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2,
 - zmniejszenie ryzyka migotania przedsionków;
- 2) ARB - należy stosować u chorych z LVEF $\leq 40\%$ w klasie II-IV NYHA, którzy nie tolerują ACEI z powodu uporczywego kaszlu, wystąpienia obrzęku naczynioruchowego lub reakcji uczuleniowych w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzenia PNS i zgonu;
- 3) β -bloker - należy stosować u chorych z LVEF $\leq 40\%$ w II-IV klasie NYHA albo z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po zawale serca, którzy przyjmują ACEI lub ARB w optymalnych dawkach; u chorych z PNS zmniejszają częstość hospitalizacji, zwiększają wydolność czynnościową i hamują postęp dysfunkcji serca oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej i ryzyko zgonu wskutek progresji PNS;
- 4) blokery receptora aldosteronowego (antagoniści aldosteronu) - leki zmniejszające śmiertelność i chorobowość u chorych z LVEF $\leq 35\%$ w klasie NYHA II-IV oraz z LVEF $\leq 40\%$, którzy niedawno przebyli zawał serca i mają objawy kliniczne PNS lub cukrzycę;

- 5) antagoniści typu 1 dla angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ARNI, ang. *angiotensin receptor neprilysin inhibitors*) - pierwszym lekiem z tej grupy jest walsartan i sakubitryl w jednej cząsteczce; zalecany w celu zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrzenia PNS u chorych z LVEF $\leq 35\%$ w II-III klasie NYHA pomimo stosowania ACE (lub ARB) i B-blokerów i antagonisty aldosteronu w optymalnych dawkach, przy dobrej tolerancji;
- 6) iwabradyna - należy rozważyć u chorych z LVEF $\leq 35\%$, przy zachowanym rytmie zatokowym o częstotliwości ≥ 70 /min, w klasie NYHA II-IV pomimo stosowania ACEI (lub ARB), B-blokerów i antagonisty aldosteronu w optymalnych dawkach oraz w przypadku przeciwwskazań do stosowania B-blokerów;
- 7) diuretyki - stosowane w przypadku wystąpienia objawów przewodnienia, następnie w najmniejszej dawce zapobiegającej zatrzymywaniu wody w ustroju;
- 8) glikozydy naparstnicy (najczęściej digoksynę);
- 9) hydralazyna (w Polsce jest dostępna dihydralazyna) z diazotanem izosrobidu;
- 10) leczenie przeciwzakrzepowe;
- 11) wielonasycone kwasy tłuszczowe ω -3 (PUFA).

2.1.7.1 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 2020).

Wykazano bowiem, że leczenie empagliflozyną, kanagliflozyną lub dapagliflozyną zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka, z najsilniejszym działaniem u osób ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ESC/HF 2020). Najnowsze doniesienia kliniczne jednocześnie wskazują na korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W badaniu randomizowanym DAPA-HF (McMurray 2019) wykazano następujące korzyści w zakresie twardych punktów końcowych: redukcja liczby hospitalizacji HF, redukcja ryzyka pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (pierwszy epizod pogorszenia się niewydolności serca, tj. hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagającej leczenia dożylnego, lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), redukcja zgonów nieleżenie od przyczyny, redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, poprawa jakości życia (patrz *Analiza kliniczna*).

Wskazanie dla dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca jest stosunkowo nowe. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych z niewydolnością serca (szczegółowy opis, patrz rozdz. 2.1.8) 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).**

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* z 2019 r. (ESC/EASD 2019) **dapagliflozyna** zalecana jest w leczeniu chorych z cukrzycą z dużym ryzykiem niewydolności serca w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF. Również według opinii ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC; Sekcja Niewydolności Serca) można rozważyć leczenie dapagliflozyną u chorych z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia HF lub hospitalizacji z powodu HF (Seferovic 2019).

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 (patrz poniższa tabela).

Lek sakubitryl/walsartan jest zalecany w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (m.in.: *European Society of Cardiology*, ESC 2016), a w październiku 2016 r. uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną AOTMiT.

Tab. 18. Porównanie wyników skuteczności dla dapagliflozyny i sakubitrylu/walsartanu 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 zde finiowane jako hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; w badaniu PARADIGM-HF pierwsza hospitalizacja z powodu HF.

Warto zaznaczyć, że **współistnienie cukrzycy typu 2** u chorych z niewydolnością serca **nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny** w zakresie pierwszorzędowego 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.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych w badaniach DAPA-HF i PARADIGM-HF, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów charakterystycznych dla HF, chorób współistniejących i wcześniej stosowanego leczenia podstawowego.

Tab. 19. Porównaniu populacji chorych włączonych do badania DAPA-HF i badania PARADIGM-HF (McMurray 2019b).

Charakterystyka	DAPA-HF (N=4 744)	PARADIGM-HF (N=8 442)
Populacja chorych	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; niewydolność serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF<40%) od co najmniej 2 miesięcy; NT-proBNP ≥ 600 pg/ml; chorzy z i bez cukrzycy typu 2 (wykluczenie chorych z cukrzycą typu 1); standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakubitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; niewydolność serca (NYHA II-IV) zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF<40%; zmiana na <35% w grudniu 2010); BNP ≥ 150 pg/ml lub NT-proBNB ≥ 600 pg/ml (w przypadku wcześniejszej hospitalizacji mniejsze wartości parametrów BNP i NT-proBNP); ACEI, ARB lub beta bloker (chyba, że są przeciwwskazane lub nietolerowane) oraz MRA, zgodnie ze wskazaniami; eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m²
Niewydolność serca - charakterystyka	<ul style="list-style-type: none"> klasa NYHA III/IV - 32%; KCCQ: 68; LVEF: 31%; NT-proBNP (mediana): 1615 pg/ml; wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF: 47% 	<ul style="list-style-type: none"> klasa NYHA III/IV - 24%; KCCQ: 73; LVEF: 29%; NT-proBNP (mediana): 1437 pg/ml; wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF: 63%
Wywiad/ choroby współistniejące	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca w wywiadzie: 42%; nadciśnienie tętnicze: 74%; BMI (mediana): 27 kg/m²; zawał serca: 44%; rewaskularyzacja naczyń wieńcowych w wywiadzie: 34% PCI, 17% CABG; udar mózgu: 10%; eGFR (średnia): 66 mL/min/1.73m²; 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca w wywiadzie: 34%; nadciśnienie tętnicze: 71%; BMI (mediana): 28 kg/m²; zawał serca: 43%; rewaskularyzacja naczyń wieńcowych w wywiadzie: 21% PCI, 15% CABG; udar mózgu: 9%; eGFR (średnia): 68 mL/min/1.73m²;
Leczenie podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> beta-bloker: 96%; digoksyna 19%; MRA - 71%; ACEi/ARB: 94%*; leki moczopędne 93%; ARNI: 11%; 	<ul style="list-style-type: none"> beta-bloker: 93%; digoksyna 30%; MRA - 60%; ACEi/ARB: 100%; leki moczopędne 80%;

*w tym chorzy przyjmujący sakubitryl/walsartan

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.

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w niewydolności serca przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- wytyczne polskie:
 - Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (KLR/PTK 2017);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Society of Cardiology* (ESC 2016);
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2018a);
 - *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America* (ACC/AHA/HFSA 2017), aktualizacja wytycznych *American College of Cardiology Foundation* i AHA z 2013 r. (ACCF/AHA 2013);
 - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 2016);
 - *The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure* (CCS 2016 i CCS 2017 - aktualizacja wytycznych).

We wszystkich wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca (ze szczególnym uwzględnieniem leczenia niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową) opisanych poniżej zalecane jest stosowanie ACEI lub ARB, w przypadku nietolerancji ACEI, oraz B-blokerów czy MRA. Najnowsze wytyczne uwzględniają również stosowanie iwabradyny czy połączenia sakubitrylu i walsartanu, **nie uwzględniają jeszcze dapagliflozyny z powodu niedawnej publikacji wyników badania DAPA-HF na ESC we wrześniu 2019 roku** (patrz rozdz. 2.1.7.1). 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).

Informacje dotyczące schematów leczenia i rekomendowanych interwencji w odnalezionych wytycznych klinicznych zamieszczono poniżej.

Tab. 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego	Cele leczenia niewydolności serca powinny być zindywidualizowane i powinny uwzględniać preferencje oraz system wartości pacjenta. Algorytm postępowania farmakologicznego u pacjentów niewydolnością serca przedstawiono na Rys. 25.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Towarzystwa Kardiologicznego (KLR/PTK 2017)	<p>Farmakoterapia</p> <p>Farmakoterapia HF obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI, a w przypadku ich nietolerancji ARB; • β-bloker,; • MRA; • sakubitryl/walsartan • iwabradynę; • digoksynę; • leki moczopędne; • kwasy omega-3. <p>Należy pamiętać, że nie dla wszystkich leków z wymienionych powyżej poszczególnych grup terapeutycznych istnieją jednakowo silne dowody z badań potwierdzających ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu niewydolności serca.</p> <p>Przy rozpoczynaniu farmakoterapii należy uwzględnić stan kliniczny chorego, w tym stopień uwodnienia (retencji płynów).</p> <p>U wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) zaleca się stosowanie ACEI i β-bloker w maksymalnych tolerowanych dawkach, jeżeli nie stwierdzono bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania tych leków (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>U wszystkich chorych z LVEF <40% zaleca się stosowanie łącznie ACEI i β-bloker w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>β-bloker i ACEI mają działanie komplementarne, dlatego należy stosować oba leki jednocześnie, natychmiast po ustaleniu rozpoznania (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA) 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-bloker (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Sakubitryl/walsartan (ARNI) jest zalecany jako alternatywa dla ACEI u chorych leczonych ambulatoryjnie z LVEF \leq40%, u których utrzymują się objawy mimo optymalnego leczenia za pomocą ACEI, β-bloker oraz MRA (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p>ARB może być zastosowany u objawowych chorych z LVEF \leq40%, jedynie w przypadku braku tolerancji ACEI z powodu kaszlu lub wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (ARB zamiast ACEI) (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p>Można rozważyć zastosowanie ARB razem z ACEI u chorych z LVEF \leq40%, leczonych β-blokerem, którzy nie tolerują MRA (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).</p> <p>Zastosowanie iwabradyny należy rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF \leq35%, częstotliwością rytmu serca \geq70/min i utrzymującymi się objawami (klasa II-IV wg NYHA) mimo leczenia β-blokerem w docelowej zalecanej dawce lub ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB), w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).</p> <p>Zastosowanie iwabradyny można rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF \leq35%, częstotliwością rytmu serca \geq70/min, nietolerujących β-bloker lub gdy jest on przeciwwskazany, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca; pacjent</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>powinien otrzymywać także ACEI (lub ARB) i MRA (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).</p> <p>W chorobie wieńcowej iwabradyna jest zalecana jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwdławicowy w przypadku nietolerancji β-blokerów (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów A).</p> <p>Zastosowanie digoksyny można rozważyć u chorych z HFrEF, z rytmem zatokowym, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania β-blokera, ACEI (lub ARB) i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).</p> <p>Leczenie za pomocą preparatu omega-3 PUFA można rozważyć u chorych leczonych za pomocą ACEI (lub ARB), β-blokera i MRA (lub ARB) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu i ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).</p> <p><u>Leczenie zalecane potencjalnie u wszystkich chorych z HFrEF</u></p> <p>ACEI oraz β-blokery są standardem terapii u chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF <40%), niezależnie od występowania objawów HF, a więc także w przypadku bezobjawowej dysfunkcji lewej komory. Leki te należy włączyć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu HF.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p><i>European Society of Cardiology (ESC 2016)</i></p>	<p>Algorytm leczenia chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową wg wytycznych ESC z 2016 r. przedstawiono w rozdz. 2.1.7 (Rys. 24).</p> <p><u>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z objawową (II-IV klasa wg NYHA) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACEI (lub ARB, jeżeli ACEI nie są tolerowane lub są przeciwwskazane) są zalecane w połączeniu z lekami β-adrenolitycznymi (LBA) u objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). 2. LBA są zalecane w połączeniu z ACEI (lub ARB, jeżeli ACEI nie są tolerowane lub są przeciwwskazane) u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). 3. MRA są zalecane u pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEI (lub ARB, jeżeli ACEI nie są tolerowane lub są przeciwwskazane) i LBA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). <p><u>Inne leki zalecane u wybranych pacjentów z objawową (II-IV klasa wg NYHA) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki moczopędne są zalecane w celu zmniejszenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów z cechami i/lub objawami zastoiny (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). 2. Leki moczopędne należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cechami i/lub objawami zastoiny (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B). 3. Sakubitryl/walsartan jest zalecany jako alternatywa dla ACEI w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo OMT za pomocą ACEI, LBA oraz MRA* (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). 4. Iwabradynę należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów z LVEF ≤35%, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70/min mimo

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenia LBA w dawkach udokumentowanych w badaniach klinicznych (maksymalnie tolerowanych), ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB) (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Iwabradynę należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów z LVEF \leq 35%, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca \geq 70/min, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia LBA. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB) (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C). 6. ARB są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEI (chorzy powinni otrzymywać również LBA i MRA) (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). 7. ARB można rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu u objawowych pacjentów mimo leczenia LBA, którzy nie tolerują MRA (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C). 8. Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu należy rozważyć u pacjentów, którzy identyfikują się jako czarnoskórzy, z LVEF \leq 35% lub LVEF $<$ 45% w połączeniu z powiększoną lewą komorą, w III-IV klasie wg NYHA mimo leczenia ACEI, LBA i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B). 9. Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują zarówno ACEI, jak i ARB (lub są one przeciwwskazane), w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B). 10. Digoksynę można rozważyć u objawowych pacjentów z rytmem zatokowym mimo leczenia ACEI (lub ARB), LBA i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (zarówno ze wszystkich przyczyn, jak i z powodu HF) (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B). 11. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3** można rozważyć u objawowych pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018a)</p>	<p><u>Leczenie chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jako leczenie 1 linii można stosować ACEI i beta-blokery (ze wskazaniem niewydolności serca) u chorych z HFrEF. W przypadku wystąpienia nietolerancji (zdarzenia niepożądane) na leczenie ACEI można rozważyć stosowanie ARB. W przypadku nietolerancji ACEI i ARB należy zasięgnąć porady specjalisty i rozważyć stosowanie hydralazyny w połączeniu z azotanami. 2. U pacjentów z HFrEF z utrzymującymi się objawami, można dołączyć MRA do leczenia ACEI (lub ARB) i beta-blokerem. 3. Iwabradyna jest zalecana w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, w klasie II-IV NYHA, z dysfunkcją skurczową, z rytmem zatokowym \geq 75/min, LVEF \leq 35%, w połączeniu ze standardową terapią, w tym beta-blokerami, ACEI i agonistami aldosteronu, lub kiedy terapia beta-blokerami jest niewskazana lub nietolerowana.

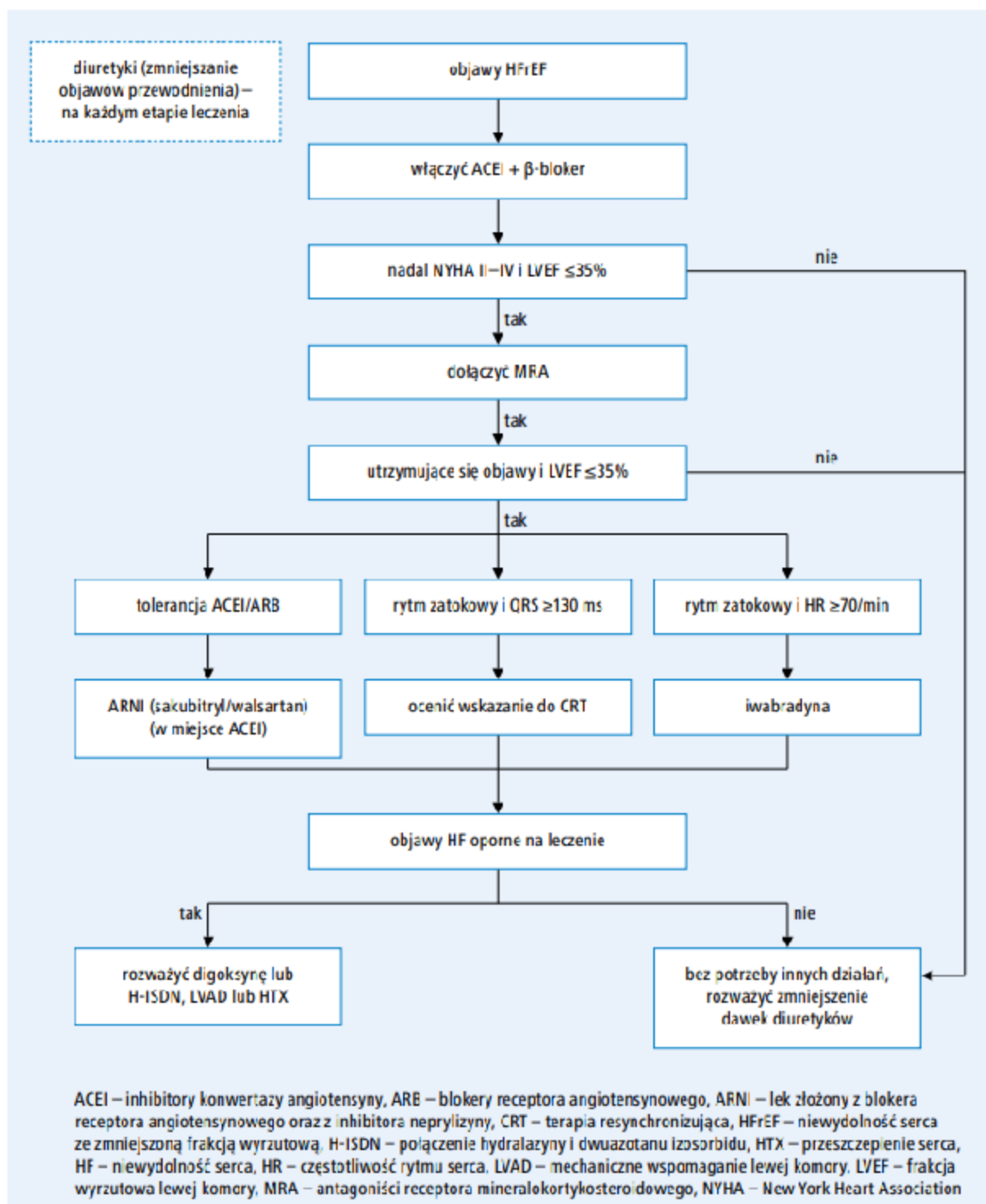
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ol style="list-style-type: none"> 4. Leczenie sakbutrylem/walsartanen jest zalecane u chorych z objawową HFrEF, tylko u pacjentów w klasie II-IV NYHA z LVEF $\leq 35\%$, którzy przyjmują stabilną dawkę ACEI lub ARB. 5. Digoksyna jest zalecana w przypadku pogarszającej się lub ciężkiej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową pomimo stosować leczenia 1 linii.
<p><i>American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society of America z 2017 r. (ACC/AHA/HFSA 2017) + American College of Cardiology Foundation i AHA z 2013 r. (ACCF/AHA 2013)</i></p>	<p>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca w zależności od fazy choroby (klasyfikacja ACCF/AHA niewydolności serca, patrz rozdz. 2.1.1) zgodnie z wytycznymi ACCF i AHA z 2013 r. oraz ich aktualizacją z 2017 r.</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca - faza A (ACCF/AHA 2013):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe należy kontrolować zgodnie ze współczesnymi wytycznymi w celu zmniejszenia ryzyka HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). 2. Otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu, przyjmowanie leków kardiotoksycznych może doprowadzić lub przyczynić się do HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). <p><u>Leczenie niewydolności serca - faza B (ACCF/AHA 2013):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z przebyłym zawałem mięśnia sercowego i obniżoną frakcją wyrzutową (EF), należy stosować ACEI lub ARB w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A) 2. U chorych z przebyłym zawałem mięśnia sercowego i obniżoną frakcją wyrzutową (EF), należy stosować B-blokery w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). 3. U chorych z przebyłym zawałem mięśnia sercowego i obniżoną frakcją wyrzutową (EF), należy stosować statyny w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). 4. W celu zapobiegania HF, u wszystkich chorych należy kontrolować ciśnienie krwi (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). 5. ACEI/ B-blokery należy stosować u wszystkich chorych z obniżoną EF w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A/C). <p><u>Leczenie niewydolności serca - faza C (ACC/AHA/HFSA 2017):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z HFrEF, w celu zmniejszenia ryzyka chorobowości i śmiertelności, zaleca się stosowanie ACEI (poziom dowodów A) lub ARB lub ARNI w połączeniu z beta-blokerami (opartymi na dowodach naukowych) i agonistami aldosteronu (u wybranych chorych). 2. Stosowanie ACEI jest korzystane u pacjentów z obecnymi lub wcześniejszymi objawami przewlekłej HFrEF w celu w celu zmniejszenia ryzyka chorobowości i śmiertelności. 3. W celu zmniejszenia ryzyka chorobowości i śmiertelności, u pacjentów z obecnymi lub wcześniejszymi objawami przewlekłej HFrEF, którzy nie tolerują ACEI z powodu kaszlu lub obrzęku naczynioruchowego, zaleca się stosowanie ARB. 4. U pacjentów z HFrEF, klasa II lub III NYHA, którzy tolerują ACEI lub ARB, zaleca się zastąpienie poprzedniego leczenia lekami z grupy ARNI, w celu zmniejszenia ryzyka chorobowości i śmiertelności. 5. ARNI nie należy podawać jednocześnie z ACEI lub w ciągu 36 h od ostatniej dawki ACEI. 6. ARNI nie należy podawać chorym, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy. 7. Iwabradyna może korzystnie zmniejszać ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z objawową (NYHA II-III) stabilną,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>przewlekłą HFrEF (LVEF $\leq 35\%$), którzy przyjmują terapie zalecane (w wytycznych), w tym beta-blokery w największej, tolerowanej dawce, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70bpm (1/min).</p> <p>Algorytm postępowania w leczeniu niewydolności serca przedstawiono na Rys. 26.</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2016)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wszyscy pacjenci z HFrEF (klasa NYHA II-IV) powinni rozpocząć terapię beta-blokerem w chwili ustabilizowania choroby. 2. Pacjenci z HFrEF (wszystkie klasy NYHA) powinni przyjmować ACEI. 3. Pacjenci z HFrEF, klasa II-IV NYHA, u których występuje nietolerancja ACEI powinni przyjmować ARB. 4. Pacjenci z HFrEF z utrzymującymi się objawami, w klasie NYHA II-IV, LVEF $\leq 35\%$, pomimo optymalnego leczenia, powinni przyjmować MRA, jeśli nie ma przeciwwskazań w postaci zaburzenia czynności nerek (przewlekła choroba nerek, stadium $>4-5$) i/lub podwyższonego poziomu potasu w surowicy ($>5,0$ meq/l). 5. Pacjenci z HFrEF z utrzymującymi się objawami, w klasie NYHA II-III, LVEF $\leq 40\%$, pomimo optymalnego leczenia, powinni przyjmować sakubitryl/walsartan zamiast ACEI lub ARB, jeśli nie ma przeciwwskazań. Można rozważyć również u chorych w klasie IV NYHA. Nie należy jednak przyjmować sakubitrylu/walsartanu równocześnie z ACEI lub wcześniej niż po 36h od ostatniej dawki ACEI. 6. Pacjenci ze zdiagnozowaną, ustabilizowaną chorobą (stosowanie standardowej terapii przez co najmniej 4 tygodnie) HFrEF, w klasie NYHA II-IV, LVEF $\leq 35\%$, u których w przeciągu ostatnich 12 miesięcy była wymagana hospitalizacja z powodu HF, powinni stosować iwabradynę. Wymagany rytm zatokowy ≥ 75/min pomimo stosowania beta-blokerów w najwyższej tolerowanej dawce.
<p>The Canadian Cardiovascular Society (CCS 2017)</p>	<p><u>Leczenie chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Większości pacjentów z HFrEF powinna stosować terapię potrójną ACEI (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEI), B-bloker i MRA (jeśli nie ma przeciwwskazań), w optymalnych dawkach lub w maksymalnych tolerowanych dawkach 2. Zaleca się stosowanie ACEI lub ARB (nietolerancja ACEI) u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (MI, ang. <i>myocardial infarction</i>) i HF lub z EF $<40\%$ po MI. Zaleca się wprowadzenie leczenia tak szybko jak to możliwe (bezpieczne) po zawale i kontynuowanie. 3. Zalecane jest ustabilizowanie pacjentów w klasie IV NYHA przed podaniem B-blokerów. 4. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia B-blokerami po rozpoznaniu HF tak szybko jak to możliwe, w tym podczas hospitalizacji, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny hemodynamicznie. 5. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia B-blokerami u wszystkich chorych z LVEF $<40\%$ po MI. 6. Zaleca się stosowanie MRA u pacjentów z ostrym MI, EF $<40\%$ i HF lub z ostrym MI i EF $<30\%$, przy cukrzycy. 7. Zaleca się zastąpienie leczenia ACEI lub ARB leczeniem ARNI u pacjentów z HFrEF, z utrzymującymi się objawami pomimo stosowania leczenia (zalecanego w wytycznych) w odpowiednich

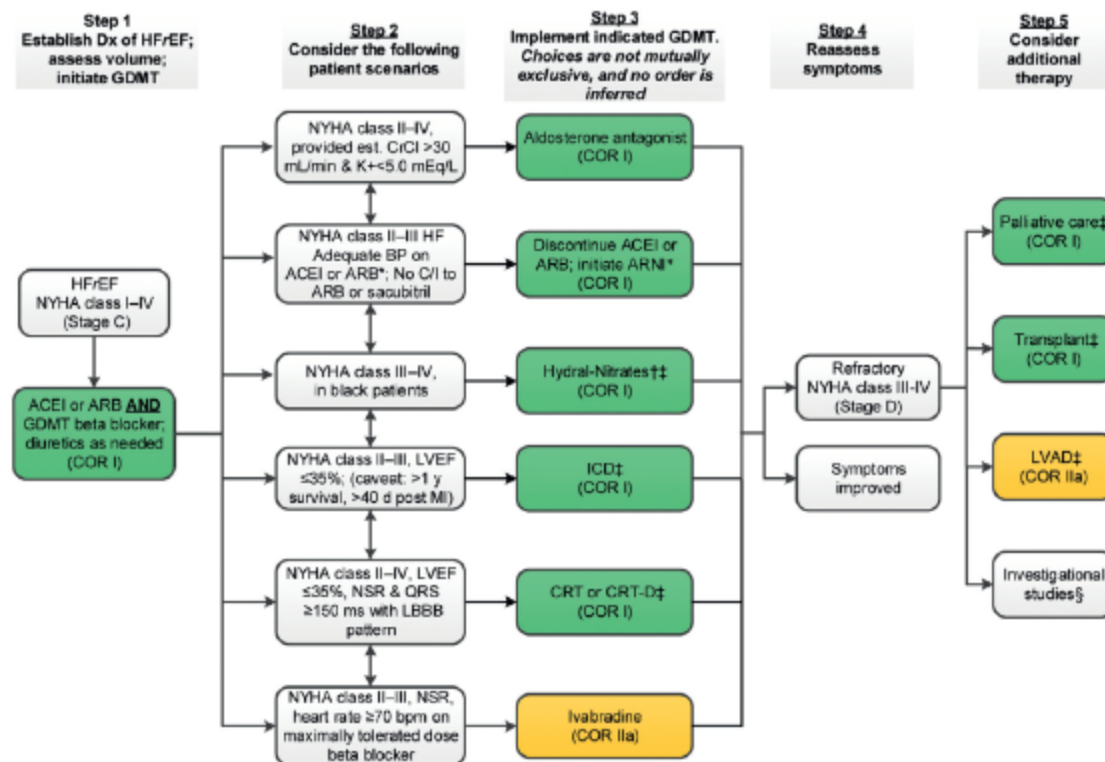
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>dawkach, w celu zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu HF i objawów.</p> <p>8. U chorych z HFrEF z utrzymującymi się objawami pomimo stosowania leczenia (zalecanego w wytycznych) w odpowiednich dawkach, z rytmem zatokowym >70/min (bpm), u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagana była hospitalizacja z powodu HF, należy rozważyć zastosowanie iwabradyny, w celu zapobiegania zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF.</p> <p>9. Można rozważyć zastosowanie połączenie hydralazyny i diazotan izosorbidu, digoksyny czy kwasów omega-3 w u wybranych pacjentów.</p>

OMT (w HFrEF oznacza to zazwyczaj ACEI lub sakubitryl/walsartan, LBA i MRA) - optymalna farmakoterapia; *Pacjent powinien mieć zwiększone stężenia peptydów natriuretycznych (osoczowe BNP ≥ 150 pg/ml lub osoczowe NT-proBNP ≥ 600 pg/ml lub w przypadku hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy – osoczowe BNP ≥ 100 pg/ml lub osoczowe NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) oraz tolerować dawkę enalaprilu 2×10 mg; **dotyczy tylko preparatów będących przedmiotem oceny w badaniu klinicznym.

Rys. 25. Algorytm postępowania farmakologicznego u chorych z HF wg wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 r. (KLR/PTK 2017).



Rys. 26. Leczenie HFrEF (faza C i D; patrz rozdz. 2.1.1) (ACC/AHA/HFSA 2017).



2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na: ACEI (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca

Roczną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z niewydolnością serca w Polsce zgodnie z danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na **1 242 129** (MZ 2020).

Odsetek chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤ 40%) przyjęto na podstawie publikacji Zabojszcz 2013 **na poziomie 59%**. Dane pochodzą z rejestru *EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot)* i zostały wyselekcjonowane pod kątem chorych z Polski (n=786) (Zabojszcz 2013).

Roczną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oszacowano na **732 856 chorych**.

Chorzy z klasą NYHA II-IV

Odsetek chorych w klasie NYHA II-IV przyjęto na podstawie [REDACTED]

Podobnie jak odsetek chorych z $LVEF \leq 40$, dane dotyczące klasy NYHA pochodzą [REDACTED]

Tab. 21. Podział pacjentów wg skali NYHA w Polsce.

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

Dotychczas stosowane leki

Strukturę dotychczas stosowanych leków w populacji docelowej przyjęto zgodnie z wynikami badania DAPA-HF (McMurray 2019b).

Tab. 22. Leki stosowane u chorych w badaniu DAPA-HF (N=4 744).

Grupa leków	Odsetek
ACEI/ARB	94%
Beta-adrenolityki	96%
Antagoniści receptora mineralokortykoidów	71%*

* z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne brak stosowania MRA nie stanowi kryterium wykluczenia - w analizie przyjęto, że 71% chorych będzie kwalifikować się do leczenia MRA, natomiast u 29% będą występować przeciwwskazania do leczenia MRA.

Populację docelową oszacowano przy uwzględnieniu 94% chorych stosujących ACEI/ARB, 96% chorych stosujących beta-adrenolityki oraz zarówno 71% chorych stosujących MRA, jak i 29% chorych z przeciwwskazaniami do MRA (łącznie 100% chorych leczonych MRA lub z przeciwwskazaniami do MRA).

Chorzy z $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m²

Zgodnie z kryterium wykluczenia z badania DAPA-HF (McMurray 2019) dapagliflozyna nie powinna być stosowana u chorych z niewydolnością nerek i oszacowanym stopieniem filtracji kłębuszkowej [$eGFR$] < 30 ml/min/1,73 m².

Odsetek chorych z $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² uzyskano z bazy danych rejestru Long Term EORP dzięki uprzejmości [REDACTED]. Przyjęto wartości [REDACTED] (HF Rejestr). Stąd odsetek chorych bez przeciwwskazań do stosowania dapagliflozyny wyniósł [REDACTED]

Chorzy z utrzymującymi się objawami pomimo leczenia

Odsetki chorych z utrzymującymi się objawami pomimo leczenia przyjęto zgodnie z [REDACTED]

Liczbę chorych w populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowano na [REDAKTOWANO] rocznie, w tym [REDAKTOWANO] chorych leczonych MRA (71%) i [REDAKTOWANO] chorych z przeciwwskazaniami do leczenia MRA (29%).

Populację, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowano z uwzględnieniem odsetka pacjentów skłonnych dopłacić za lek [REDAKTOWANO]. (z uwagi na spodziewany udział opakowania 30 tabl. na poziomie [REDAKTOWANO]) oraz prognozowanego udziału w rynku dapagliflozyny w kolejnych latach finansowania.

Preparat Forxiga® kwalifikuje się do odpłatności [REDAKTOWANO]

Zgodnie z danymi AstraZeneca [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Przyjęto, że skłonność do zapłaty za lek wśród chorych z niewydolnością serca będzie taka sama jak wśród chorych z cukrzycą, z uwagi na dodanie dapagliflozyny do co najmniej dwóch innych terapii w obu wskazaniach.

Wartość skłonności do współpłacenia określono na podstawie badania elastyczności cenowej pacjentów z cukrzycą typu 2 przeprowadzonego przez firmę IQVIA w marcu 2018. Celem badania było określenie akceptowalnego przez pacjenta poziomu cen za nowy lek przeciwcukrzycowy. Dobór próby był losowo-kwotowy z ogólnopolskiej próby lekarzy diabetologów (próba wylosowana z bazy OneKey uwzględniająca rozkład geograficzny) oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 (max 2 pacjentów na gabinet). Próba liczyła 60 lekarzy diabetologów oraz 90 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Rozpowszechnienie dapagliflozyny przyjęto zgodnie z założeniem Przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego na podstawie wiedzy rynkowej - patrz poniższa tabela.

Tab. 23. Rozpowszechnienie dapagliflozyny.

	I rok	II rok	III rok	IV rok
Analiza podstawowa	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Scenariusz minimalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Scenariusz maksymalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

W analizie wykluczono chorych, którzy są już leczeni dapagliflozyną z powodu cukrzycy. Odsetki chorych leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy oszacowano zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 24. Chorzy leczeni dapagliflozyną z powodu cukrzycy (lek nie refundowany).

Parametr	Wartość	Źródło
% chorych z niewydolnością serca i cukrzycą	41,8%	Badanie DAPA-HF (McMurray 2019)
% chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi	21,7%	Raport NFZ z 2019 roku (Raport NFZ 2019)

Parametr	Wartość	Źródło
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	Witek 2012, rozkład normalny (Witek 2012)
% chorych leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy	2,7%	

Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (*compliance*) przyjęto na podstawie [REDACTED]

W analizie podstawowej liczebność populacji, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowano na [REDACTED] w kolejnych latach analizy.

Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym, który pokaże maksymalne wydatki płatnika publicznego wynikające z objęcia leczeniem całej populacji docelowej. Oszacowana w analizie populacja docelowa będzie utrzymywać się na stałym poziomie w kolejnych latach z uwagi na równoważenie się liczby nowych przypadków niewydolności serca przez liczbę zgonów z powodu tej choroby.

Tab. 25. Roczna liczebność populacji, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozpowszechnienie dapagliflozyny*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów skłonnych doptacić za lek [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy	2,7%	2,7%	2,7%	2,7%
Stopień przestrzegania zaleceń (<i>compliance</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- chorzy leczeni MRA**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- chorzy z przeciwwskazaniami do MRA***	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- chorzy leczeni MRA**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- chorzy z przeciwwskazaniami do MRA***	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- chorzy leczeni MRA**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- chorzy z przeciwwskazaniami do MRA***	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*analiza podstawowa, rozpowszechnienie dapagliflozyny w ramach analizy scenariuszowej przyjęto: [REDACTED] w scenariuszu minimalnym oraz [REDACTED] w scenariuszu maksymalnym;
** 71% zgodnie z badaniem DAPA-HF; *** 29% zgodnie z badaniem DAPA-HF.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████) w leczeniu chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*; Forxiga ChPL).

Tab. 26. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Forxiga®, tabletki powlekane 10 mg: <ul style="list-style-type: none"> • 30 szt., kod EAN: 05909990975884; • 14 szt., kod EAN: 05909990975853.
Kod ATC i nazwa grupy	A10BK01. Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	dapagliflozyna
Wskazanie rejestracyjne	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <p>Produkt Forxiga w dawce 5 mg jest wskazany dodatkowo w leczeniu cukrzycy typu 1.</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie 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.
Dawkowanie	<p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W badaniu DAPA-HF dapagliflozynę podawano w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca.</p>
Sposób podawania	Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K _i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.

	<p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogenego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.</p> <p>Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą.</p> <p>Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
--	---

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 27. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <p>Produkt Forxiga w dawce 5 mg jest wskazany dodatkowo w leczeniu cukrzycy typu 1.</p>
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

3.1.2 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję

3.1.3 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 28. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyka i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{a,b,c} zakażenia układu moczowego ^{a,b,d}	zakażenia grzybicze**			martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,i}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 1) ^{b,i,k}	niedobór płynów ^{b,e} nadmierne pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^b il		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy				
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia**, suchość w ustach**			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ^l			obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*				
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria, wielomocz ^{*,f}	nykturia**			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy**, świąd narządów płciowych**			

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania laboratoryjne	-	zwiększony hematokryt ^g , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b , dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**b} , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**} , zmniejszenie masy ciała ^{**}			

a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

h Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

i Patrz punkt 4.4 w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

j Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

k Częstość występowania działania niepożądanego została stwierdzona na podstawie 2 badań kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1.

l Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwe mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta.

Martwicze zapalenie powięzi kroczu (zgorzeł Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę.

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo i były one obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis - DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo.

Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup - grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego.

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR \geq 30 i $<$ 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy \leq 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECCLRE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu DAPA-HF wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. Początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło $-4,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej dapagliflozyną i $-1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: $-5,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej dapagliflozyną i $-4,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ze stosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1 pacjentów proszono o monitorowanie stężenia związków ketonowych we krwi w przypadku podejrzenia objawów DKA oraz zgłaszanie się po poradę/pomoc medyczną, jeśli odczyt stężenia związków ketonowych we krwi w samodzielnym pomiarze był $\geq 0,6 \text{ mmol/l}$. W zbiorczych danych z 52 tygodni zdarzenia DKA zgłoszono u 22 (4,0%) pacjentów z grupy stosującej dapagliflozynę w dawce 5 mg i 6 (1,1%) pacjentów z grupy placebo, a odpowiadające im odsetki częstości występowania na 100 pacjento-lat wyniosły 4,62 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg i 1,27 dla placebo. Zdarzenia DKA były równomiernie rozłożone w całym okresie badań klinicznych. Najczęstszymi czynnikami przyspieszającymi były nieodpowiednie dawki insuliny (pominięcie dawki insuliny lub awaria pompy insulinowej). 6 z 23 przypadków kwasicy ketonowej zaobserwowanych w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 5 mg wystąpiło u pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi w zakresie euglikemicznym ($<14 \text{ mmol/l}$, czyli 250 mg/dl).

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce 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 (Obwieszczenie MZ).

Obecnie w Polsce leczenie niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową dapagliflozyną nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla dapagliflozyny

Wnioskowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.)

[Redacted content]

Tab. 29. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa (251.0)

Tab. 30. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie 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.
-----------------------	--

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny

Dapagliflozyna (Forxiga®, [REDAKTOWANE]) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca 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 jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) [REDAKTOWANE]

Wnioskowane wskazanie jest następujące: leczenie 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 ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 15 września 2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2021 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2021 roku ustalono na 2 800 PLN (Rozporządzenie Rady Ministrów).



² Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD)

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dapagliflozyna nie była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca przedstawiono poniżej.

³ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD)

Tab. 32. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2012 z dnia 12 listopada</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2012 z dnia 12 listopada</p> <p>Rekomendacja nr 104/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Rekomendacja nr 105/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie betaadrenolitykiem jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym o wysokiej jakości (badanie SHIFT), oraz [...]. Znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii są uzasadnione z uwagi na epidemię niewydolności serca w Polsce.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439/7,5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340477 we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo ni jest tolerowane.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa za uzasadnione finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w dobrej jakości randomizowanym badaniu klinicznym. Wyniki badania SHIFT pozwalają wnioskować, iż terapia iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązała się m.in. z ze znamienym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej wskazują, że lek jest efektywny kosztowo, zarówno przy zastosowaniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez niego. Próg opłacalności, określony na poziomie 3xPKB per capita nie został przekroczony zarówno dla poziomu obowiązującego na dzień złożenia wniosku</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>(99 543 PLN), jak i poziomowi aktualnie obowiązującego (105 801 PLN).</p> <p>Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, w tym <i>European Society of Cardiology 2012</i> oraz przedstawione opinie ekspertów, wskazują na zasadność stosowania iwabradyny w omawianym wskazaniu.</p> <p>Jednocześnie, Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w przedmiotowym kształcie, jako generującego niewspółmiernie wysokie koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Omawiany produkt leczniczy powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej, nowej grupy limitowej obejmującej jedynie dany produkt.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 63/2016 z dnia 14 października 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443, • 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467, • 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467,, <p>we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEI (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca, na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443; • Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 48 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467; • Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467, <p>we wskazaniu dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEI (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca, na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej z poziomu odpłatności dla pacjenta: ryczałt.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Produkt leczniczy Entresto to preparat złożony będący połączeniem sakubitrylu i walsartanu. Analiza kliniczna oparta głównie na wynikach randomizowanego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania PARADIGM-HF, wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem w odniesieniu do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. Wnioskowanie jest jednak ograniczone, ponieważ grupa pacjentów uczestniczących w badaniu składała się z osób młodszych, o mniej zaawansowanej chorobie i dłuższym oczekiwanym przeżyciu w porównaniu do populacji, której lek ma być dedykowany w ramach ocenianego wniosku.</p> <p>Stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu zalecają również wytyczne praktyki klinicznej (PTK 2015, SIGN 2016, CCS 2016, ESC 2016) oraz eksperci kliniczni. Istnieją podstawy do utworzenia dla przedmiotowej technologii odrębnej grupy limitowej, ponieważ lek daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatorów oraz cechuje się odmiennym mechanizmem działania.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w niektórych parametrach lek cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem. Dlatego podczas rozpoczynania terapii z użyciem Entresto należy pamiętać o ryzyku niedociśnienia, objawów obrzęku naczynioruchowego, zaburzenia czynności nerek, ryzyku rabdomiolizy oraz monitorować stężenie potasu.</p> <p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy lek jest efektywny kosztowo przy założeniu długiego horyzontu czasowego, który przekracza dotychczasowe obserwacje. Model przyjęty jako podstawa analizy posiada wiele istotnych ograniczeń, które mogą</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu.</p> <p>Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o ≥ 1 klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalaprelem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Natomiast uwzględniając ciężkie zdarzenia niepożądane wnioskowaną interwencję cechowało wyższe ryzyko wystąpienia choroby serca. Zestawienie pozostałych zdarzeń niepożądanych w powyższych grupach nie wykazało różnic istotnych statystycznie bądź też wnioskowany lek okazał się bezpieczniejszy. Zgodnie z wytycznymi w sytuacji nietolerancji ACEI powinno zastosować się ARB, dlatego też jako komparator powinno uznać się także leki z grupy ARB. Wnioskodawca nie przedstawił badań dla takiego porównania.</p> <p>Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na kosztową opłacalność interwencji niezależnie od przyjętego wariantu (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka czy też nie) oraz perspektywy. Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest m. in. przyjęcie w modelu 30-letniego horyzontu czasowego (interpretowany jako dożywność). Badanie, na którym oparto model ekonomiczny posiadało okres obserwacji równy 27 miesięcy. W przypadku gdy w modelu wnioskodawcy horyzont czasowy zostanie zmieniony z dożywności na równy z czasem obserwacji w badaniu to ICUR (z perspektywy NFZ/wspólnej) wzrośnie czyniąc technologię nieefektywną kosztowo.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przewodzą do przeszacowania efektywności kosztowej. Istnieje również ryzyko, że w ramach refundacji aptecznej lek może być nadużywany i stosowany w znacznie szerszej populacji niż wnioskowana, dlatego należy zabezpieczyć budżet płatnika przed nadmiernymi wydatkami.</p>	<p>Koszty płatnika przedstawione w analizie wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych, gdyż mimo wykorzystania danych z trzech polskich rejestrów, uzyskano 3 różne oszacowania liczebności populacji.</p> <p>Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych z czego 7 pozytywnych, a 1 negatywną.</p>

[...]zaczerniony fragment stanowiska/uzasadnienia stanowiska

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 28.10.2020 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018b	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową	W toku
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2020	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową	W toku
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

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 finansowane 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 - ryczałt):
 - benazepryl,
 - chinapryl,
 - cilazapryl,
 - cilazapryl + hydrochlorotiazyd,
 - enalapryl,
 - imidapryl,
 - lizynopryl + amlodypina,
 - lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
 - perynodopryl,
 - perynodopryl + amlodypina,
 - ramipryl,
 - ramipryl + felodypina,
 - ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- 45.0. Antagoniści angiotensyny II (poziom odpłatności - 30%):
 - cyleksetyl kandesartanu,
 - cyleksetyl kandesartanu + hydrochlorotiazyd,
 - eprosartan,
 - irbesartan,
 - losartan,
 - losartan + amlodypina,
 - losartan + hydrochlorotiazyd,
 - telmisartan,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - walasartan,

- 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.

Ze względu na znaczną liczbę refundowanych leków w wymienionych powyżej grupach limitowych (44.0, 45.0), w niniejszej analizie przedstawiono informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych (patrz rozdz. 7). Dodatkowo przedstawiono warunki refundacji dla iwabradyny, bisoprololu i karwedilolu.

Wykaz pozostałych technologii medycznych stosowanych w przewlekłej niewydolności serca wraz z poziomem finansowania przedstawiono w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ocenianą interwencję stanowi Forxiga® (dapagliflozyna) podawana doustnie w dawce 10 mg raz dziennie. Dapagliflozyna jest bardzo silnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2 i jest wskazana w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2 (ChPL).

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).

Wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny jest następujące: leczenie 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 praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.1.8) w leczeniu niewydolności zalecane jest stosowanie ACEI (lub ARB jeżeli ACEI nie są tolerowane lub są przeciwwskazane), głównie w połączeniu z lekami beta-adrenolitycznymi. U pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca mimo leczenia ACEI (lub ARB) i LBA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu zalecenie jest stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA). **W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi ACEI (lub ARB), beta-adrenolityków czy MRA, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. W przypadku dodania dapagliflozyny do ACEI (lub ARB) i leków z grupy beta-adrenolityków wnioskowana populacja obejmuje chorych z przeciwwskazaniami do stosowania MRA i w związku z tym MRA nie będą stanowić komparatora dla dapagliflozyny.**

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, 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, zalecają stosowanie leku z grupy ARNI, tj. sakubitryl/walsartan. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi, u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF $\leq 35\%$, częstotliwością rytmu serca ≥ 70 /min i utrzymującymi się objawami mimo leczenia beta-adrenolitykiem w docelowej zalecanej dawce lub ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB), w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, należy rozważyć leczenie iwabradyną.

Iwabradyna jest wskazana w przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 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 (Procoralan ChPL) i zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) jest refundowana w tym wskazaniu. **Biorąc pod uwagę różnice w analizowanym wskazaniu oraz wskazaniu rejestracyjnym i refundacyjnym dla produktu Procoralan, przyjęto, że iwabradyna nie stanowi komparatora dla dapagliflozyny.**

Sakubitryl/walsartan (produkt leczniczy Entresto), będący lekiem z grupy ARNI, jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (Entresto ChPL). W lipcu 2016 r. został złożony do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wniosek o objęcie refundacją leku Entresto (sakubitryl/walsartan) we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 35\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEI (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Entresto 2016). Pomimo uzyskania w październiku 2016 r. pozytywnej rekomendacji AOTMiT (patrz rozdz. 3.2.3), proces refundacyjny dla tego leku trwający od 2016 roku zakończył się niepowodzeniem tj. brakiem refundacji dla tego leku (Obwieszczenie MZ). Co więcej, zgodnie z danymi sprzedażowymi IQVIA, liczba sprzedanych opakowań produktu leczniczego Entresto w ciągu ostatniego roku (październik 2019-wrzesień 2020) odpowiada [REDAKTOWANE] dniom terapii. Liczbę chorych leczonych Entresto można zatem oszacować na [REDAKTOWANE] (IQVIA dane sprzedażowe). Biorąc pod uwagę populację docelową dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu na poziomie [REDAKTOWANE] chorych (patrz rozdz. 2.2.1), liczba chorych leczonych Entresto stanowi jedynie [REDAKTOWANE] populacji docelowej 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. **W związku z brakiem refundacji oraz niewielką sprzedażą w analizowanej populacji chorych sakubitryl/walsartan nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.**

Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej 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 MRA, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny

w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej 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.

Ze względu na wybrany komparator, tj. placebo, nie przedstawiono charakterystyki produktu leczniczego dla komparatora.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na stronie *European Medicine Agency* (EMA) odnaleziono wytyczne z 2017 r. opublikowano wytyczne dotyczące badań klinicznych produktów leczniczych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca (EMA Wytyczne).

Wg tych wytycznych, 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 (EMA Wytyczne).

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).

EMA jako punkty końcowe w badaniach klinicznych w leczeniu niewydolności serca wymienia również zmiany parametrów hemodynamicznych (np. LVEF, przebudowa lewej komory, biomarkery), przy czym mogą być rozważane w celu zapewnienia danych pomocniczych (EMA Wytyczne).

Cele leczenia i oceny punktów końcowych są jednakowe w przypadku chorych z HFrEF i HFpEF, jednak wpływ na te punkty końcowe może być inny (EMA Wytyczne).

Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa, w badaniach klinicznych należy przedstawić długotrwałe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, ze względu na czas trwania leczenia przewlekłej niewydolności serca. Wszystkie zdarzenia niepożądane powinny być w pełni scharakteryzowane i udokumentowane (EMA Wytyczne).

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności (samodzielne punkty końcowe lub jako składowe złożonych punktów końcowych):
 - hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
 - pilna wizyta z powodu niewydolności serca,
 - zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej,
 - zgon niezależnie od przyczyny,
 - jakość życia,
 - wpływ na funkcjonowanie nerek;
- ocena bezpieczeństwa:
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dapagliflozyny, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest 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.

W niniejszej analizie jako komparatory dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo) (patrz rozdz. 4.1).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli 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
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████)*
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

* dodawana do dotychczasowej terapii; ** w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 35. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu niewydolność serca (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 31.1. Inne leki kardiologiczne - iwabradyna.									
Ivabradinum	Bixebra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991350741	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	78,30	82,22	80,40	ryczałt	16,42
	Bixebra, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991286613	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	79,87	83,86	80,40	ryczałt	18,06
	Bixebra, tabl. powł., 7.5 mg	56 szt.	05909991351274	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	104,76	110,00	120,60	ryczałt	6,27
	Bixebra, tabl. powł., 7.5 mg	56 szt.	05909991353957	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	105,30	110,57	120,60	ryczałt	6,84
	Bixebra, tabl., 7.5 mg	56 szt.	05909991286927	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	119,80	125,79	120,60	ryczałt	22,06
	Ivab, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991387044	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	68,00	71,40	80,40	ryczałt	5,60
	Ivab, tabl. powł., 7.5 mg	56 szt.	05909991387051	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	102,00	107,10	120,60	ryczałt	3,37
	Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991264710	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	69,33	72,80	80,40	ryczałt	7,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 7,5 mg	56 szt.	05909991264734	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	105,61	110,89	120,60	ryczałt	7,16
	Ivabradine Aurovitas, tabletki powlekane, 5 mg	56 tabl.	05909991348762	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	68,54	71,97	80,40	ryczałt	6,17
	Ivabradine Genoptim, tabletki powlekane, 5 mg	56 tabl.	05909991326470	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	68,00	71,40	80,40	ryczałt	5,60
	Ivabradine Genoptim, tabletki powlekane, 7,5 mg	56 tabl.	05909991326494	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	102,00	107,10	120,60	ryczałt	3,37
	Ivabradine Mylan, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991322779	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	66,96	70,31	80,40	ryczałt	4,51
	Ivabradine Mylan, tabl. powł., 7,5 mg	56 szt.	05909991322786	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	100,44	105,46	119,13	ryczałt	3,20
	Ivabradine Zentiva, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991298586	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	59,40	62,37	73,77	ryczałt	3,20
	Ivabradine Zentiva, tabl. powł., 7,5 mg	56 szt.	05909991298654	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	89,10	93,56	107,23	ryczałt	3,20
	Ivares, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991313425	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	65,72	69,01	80,40	ryczałt	3,21
	Ivares, tabl. powł., 7,5 mg	56 szt.	05909991313555	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	102,00	107,10	120,60	ryczałt	3,37
	Ivohart, tabletki powlekane, 5 mg	112 szt.	05909991329822	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	133,81	140,50	155,90	ryczałt	3,98
	Ivohart, tabletki powlekane, 5 mg	56 szt.	05909991329785	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	66,91	70,26	80,40	ryczałt	4,46

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Ivohart, tabletki powlekane, 7.5 mg	112 szt.	05909991329891	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	200,77	210,81	228,49	ryczałt	5,97
	Ivohart, tabletki powlekane, 7.5 mg	56 szt.	05909991329853	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	100,39	105,41	119,08	ryczałt	3,20
	Raenom, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991307349	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	65,71	69,00	80,40	ryczałt	3,20
	Raenom, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991307370	31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna	98,56	103,49	117,16	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 40.0. Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego.									
Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	05909991197049	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	14,33	15,05	20,25	ryczałt	6,40
	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	05909991197056	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	21,50	22,58	29,24	ryczałt	9,60
	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	05909991197070	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,16	7,52	10,79	ryczałt	3,20
	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	05909991197063	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,75	11,29	15,56	ryczałt	4,80
	Bisoprolol WP, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991152017	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,91	7,26	10,53	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bisoprolol VP, tabletki, 5 mg	30 tabl.	05909991151911	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,46	3,63	5,48	ryczałt	3,20
	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991015114	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,72	8,11	11,38	ryczałt	3,20
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991015015	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,91	5,16	5,94	ryczałt	4,27
	Corectin 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05909991066529	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	13,98	14,68	19,87	ryczałt	6,40
	Corectin 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	05909991066420	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,99	7,34	10,61	ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990633852	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,34	7,71	10,98	ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05909990633869	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	14,84	15,58	20,77	ryczałt	6,40
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990633791	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,37	4,59	5,94	ryczałt	3,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	05909990633807	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,42	7,79	11,06	ryczałt	3,20
Carvedilolum	Atram 12,5, tabl., 12.5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990570430	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,98	8,38	3,96	30%	6,84
	Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570409	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,53	11,06	7,93	30%	7,86
	Atram 6,25, tabl., 6.25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990570454	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,36	6,68	1,98	30%	5,92
	Avedol, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074099	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,79	9,23	3,96	30%	7,69
	Avedol, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074129	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,44	12,01	7,93	30%	8,81
	Avedol, tabl. powł., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074051	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,69	7,02	1,98	30%	6,25
	Carvedilol Genoptim, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt.	05909991291778	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,30	4,52	3,96	30%	2,99

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carvedilol Genoptim, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909991291846	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,62	9,05	7,93	30%	5,85
	Carvedilol Genoptim, tabl. powł., 6.25 mg	30 szt.	05909991291730	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	2,14	2,25	1,98	30%	1,48
	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727148	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,21	8,62	3,96	30%	7,08
	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727193	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,80	11,34	7,93	30%	8,14
	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727100	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,26	6,57	1,98	30%	5,80
	Carvetrend, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909991017019	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	9,13	9,59	3,96	30%	8,05
	Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991017118	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,29	11,85	7,93	30%	8,65
	Carvetrend, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909991016814	40.0, Leki beta-adrenergiczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,34	7,71	0,99	30%	7,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carvetrend, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909991016913	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,70	7,04	1,98	30%	6,27
	Coryd, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909990983315	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,70	7,04	1,98	30%	6,27
	Coryd 12,5 mg, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909990216505	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,86	9,30	3,96	30%	7,76
	Coryd 25 mg, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990216567	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,02	11,57	7,93	30%	8,37
	Coryd 3,125 mg, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909990216604	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,34	7,71	0,99	30%	7,33
	Hypoten, tabl. powl., 12.5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048496	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	27,00	28,35	13,21	30%	22,65
	Hypoten, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048489	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,86	9,30	3,96	30%	7,76
	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048540	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	35,10	36,86	26,42	30%	23,95

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Hypoten, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048502	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,34	11,91	7,93	30%	8,71
	Hypoten, tabl. powł., 6.25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048472	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	20,52	21,55	6,60	30%	18,97
	Hypoten, tabl. powł., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048465	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,70	7,04	1,98	30%	6,27
	Symtrend, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074754	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,48	7,85	3,96	30%	6,31
	Symtrend, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074662	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,63	9,06	7,93	30%	5,86
	Symtrend, tabl. powł., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074792	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,20	6,51	1,98	30%	5,74
	Vivacor, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687909	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,26	10,77	3,96	30%	9,23
	Vivacor, tabl., 12.5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687930	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	20,52	21,55	7,93	30%	18,35

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687862	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	13,28	13,94	7,93	30%	10,74
	Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687879	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	24,84	26,08	15,85	30%	18,95
	Vivacor, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687886	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,48	6,80	1,98	30%	6,03
	Vivacor, tabl., 6.25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687893	40.0, Leki beta-adrenalityczne - selektywne - do stosowania doustnego	12,96	13,61	3,96	30%	12,07
Grupa limitowa: 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny.									
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610532	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,66	16,44	21,23	ryczałt	12,80
Grupa limitowa: 45.0. Antagoniści angiotensyny II									
Candesartanum cilexetili + Amlodipinum	Caramlo, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991191764	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,48	8,90	12,07	30%	3,62

Spis rysunków

Rys. 1. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016 (IIG 2017 podsumowanie).....	9
Rys. 2. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (NFZ Zdrowe dane).....	9
Rys. 3. Wskaźniki przeżycia chorych z niewydolnością serca (MZ 2020).....	24
Rys. 4. Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z niewydolnością serca (Karasek 2008).....	25
Rys. 5. Algorytm diagnostyczny rozpoznawania HF o nieostrym początku (ESC 2016).....	27
Rys. 6. Chorobowość rejestrowana HF na dzień 31.12.2016 r. wg zamieszkania pacjenta (bezwzględnie - wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności) (MPZ 2018).....	29
Rys. 7. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na HF w 2016 roku (bezwzględnie - wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności) (MPZ 2018).....	30
Rys. 8. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie MZ 2020).....	31
Rys. 9. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie MZ 2020).....	32
Rys. 10. Rozkład liczby pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wieku i płci (IIG 2017).....	33
Rys. 11. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce (MPZ 2018).....	33
Rys. 12. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce na 100 tys. kobiet/mężczyzn (MPZ 2018).....	33
Rys. 13. Struktura populacji chorych z niewydolności serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA w Polsce i innych krajach europejskich na podstawie badania ESC-HF Pilot (Sosnowska-Pasiarska 2013).....	34
Rys. 14. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale kardiologicznym wg grup rozpoznań (MPZ 2018 szpitale).....	35
Rys. 15. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale chorób wewnętrznych wg grup rozpoznań (MPZ 2018 szpitale).....	36
Rys. 16. Podstawowe statystyki dotyczące liczby i struktury hospitalizacji z powodu niewydolności serca w Polsce (MPZ 2018).....	36
Rys. 17. Skumulowany wskaźnik śmiertelności po wypisie ze szpitala w zależności od typu hospitalizacji (Carson 2015).....	37
Rys. 18. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca w Polsce i innych krajach europejskich (OECD 2019).....	38
Rys. 19. Rozkład liczby pacjentów oraz udział wydatkowanych środków na terapię niewydolność serca w poszczególnych rodzajach świadczeń (IIG 2017).....	40
Rys. 20. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016 (IIG 2017 podsumowanie).....	41
Rys. 21. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (NFZ Zdrowe dane).....	42
Rys. 22. Struktura wydatków związanych z niezdolnością do pracy w latach 2014-2015 wg rodzajów świadczeń (IIG 2017).....	45
Rys. 23. Struktura liczby osób ubezpieczonych w ZUS, którym przynajmniej raz w roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu HF - średnia (w oparciu o IIG 2017).....	46

Rys. 24. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wg ESC (ESC 2016). 51

Rys. 25. Algorytm postępowania farmakologicznego u chorych z HF wg wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 r. (KLR/PTK 2017)..... 64

Rys. 26. Leczenie HFrEF (faza C i D; patrz rozdz. 2.1.1) (ACC/AHA/HFSA 2017)..... 65

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie klasyfikacji NYHA (ESC 2016, Szczeklik 2019).....	6
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).....	11
Tab. 3. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie skali ACCF/AHA (nieprawidłowości morfologiczne) oraz klasyfikacji NYHA (objawy związane z niewydolnością serca) (ACCF/AHA 2013, ESC 2016, Szczeklik 2019).....	15
Tab. 4. Definicja niewydolności serca z zachowaną (HFpEF), pośrednią (HFmEF) i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) (ESC 2016).....	16
Tab. 5. Objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca (ESC 2016, Szczeklik 2019).....	19
Tab. 6. Czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca (KLR/PTK 2017, Szczeklik 2019).....	23
Tab. 7. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (MZ 2020).....	30
Tab. 8. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (MZ 2020).....	32
Tab. 9. Zestawienie wyników w zakresie liczby pacjentów oraz wydatków NFZ na terapię i opiekę nad pacjentami z rozpoznaniem z grupy I50 (IIG 2017).....	41
Tab. 10. Koszty i czas trwania hospitalizacji pacjentów z HF (IIG 2017).....	42
Tab. 11. Koszty hospitalizacji w leczeniu niewydolności serca.....	43
Tab. 12. Koszty HF na podstawie raportów refundacyjnych.....	44
Tab. 13. Absencja chorobowa z powodu HF w latach 2014-2015 (IIG 2017).....	46
Tab. 14. Liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich w latach 2016-2019 na podstawie danych ZUS r. (dane ZUS).....	47
Tab. 15. Aspekty metodyczne badania kosztów pośrednich niewydolności serca (IIG 2017).....	47
Tab. 16. Koszty pośrednie niewydolności serca w latach 2014-2015 (IIG 2017).....	48
Tab. 17. Utracone na skutek niewydolności serca dochody publiczne z tytułu podatków i składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (IIG 2017).....	48
Tab. 18. Porównanie wyników skuteczności dla dapagliflozyny i sakubityryl/walsartan na podstawie badania DAPA-HF i PARADIGM-HF.....	54
Tab. 19. Porównaniu populacji chorych włączonych do badania DAPA-HF i badania PARADIGM-HF (McMurray 2019b).....	56
Tab. 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	57
Tab. 21. Podział pacjentów wg skali NYHA w Polsce.....	66
Tab. 22. Leki stosowane u chorych w badaniu DAPA-HF (N=4 744).....	66
Tab. 23. Rozpowszechnienie dapagliflozyny.....	67
Tab. 24. Chorzy leczeni dapagliflozyną z powodu cukrzycy (lek nierefundowany).....	67
Tab. 25. Roczna liczebność populacji, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.....	68

Tab. 26. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	70
Tab. 27. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	71
Tab. 28. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	73
Tab. 29. Wnioskowany sposób finansowania.	80
Tab. 30. Wnioskowane wskazanie.	80
.....	82
Tab. 32. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca.	83
Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.	87
Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).	95
Tab. 35. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu niewydolność serca (Obwieszczenie MZ).	96

Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- 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.]
- ACC/AHA/HFSA 2017** Yancy C. W., Jessup M., et al., 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 70, 6, 776-803.
- ACCF/AHA 2013** Yancy C. W., Jessup M., et al., 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62, 16, e147-e239.
- [redacted]
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Forxiga (dapagliflozin). <https://www.cadth.ca/dapagliflozin-1> [dostęp: 28.10.2020 r.]
- Carson 2015** Carson P. E., Anand I. S., Win S., Rector T., et al., The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction), *JACC: Heart Failure*, 2015, 3, 6, 429-441.
- CCS 2017** Ezekowitz J. A., O'Meara E., McDonald M. A., 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure, *Canadian Journal of Cardiology*, 2017, 33, 1342-1433.
- Chioncel 2017** Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P. M., Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry, *European Journal of Heart Failure*, 2017, 19, 1574-1585.
- Cleland 2003** Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):442-63.
- Czech 2013** Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia polska* 2013;71(3):224-32
- Dane GUS** Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2020). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html> [dostęp: 27.10.2020 r.]

- Dane ZUS** Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp: 27.10.2020 r.].
- Dewan 2019** Dewan P., Jhund P. S., Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas, *European Journal of Heart Failure*, 2019, 21, 577-587.
- HF Rejestr** ██████████ Results of the Heart Failure Long-Term Registry of the European Society of Cardiology - dane nieopublikowane.
- Edelmann 2011** Edelmann F., Stahrenberg R., Gelbrich G., Durstweitz K., Angermann C. E., Düngen H-D., Scheffold T., Zugck C., Maisch B., Regitz-Zagrosek V., Hasenfuß G., Pieskie B. M., Wachter R., Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction, *Clinical Research in Cardiology*, 2011, 100:755-764.
- 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.]
- Entresto ChPL** Entresto®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_pl.pdf [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/EASD 2019** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020, 41, 255-323. <https://www.escardio.org/> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- ESC/HF 2020** 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*, 2020;22(2):196-213.
- Forxiga ChPL** Forxiga®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dane Wnioskodawcy.
- Grelewska 2019** Grelewska J, Jakubczyk M, Niewada M, et al. The cost of macro- and microvascular diseases inpatients with diabetes mellitus in selected Central and Eastern European countries. *J Health Policy Outcomes Res* [Internet]. 2019.

- Grzeszczak 2012** Grzeszczak W, et al. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):65-73. doi: 10.1089/dia.2011.0092. Epub 2011 Nov 8.
- GUS 2017** Dane GUS i Krajowego Rejestru Nowotworów za 2015 r. <https://www.medonet.pl/narodowy-test-zdrowia-polakow/nowotwory,rak-w-liczbach--przybywa-chorych-na-nowotwory-w-polsce--infografika-,artykul,03977567.html> [dostęp: 28.10.2020 r.]
- Hałdaś 2015** Hałdaś M, i in. Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. *JHPOR*, 2015, 1, 44-55.
- IG 2017** Tyszczyk B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.
- IG 2017 podsumowanie** Tyszczyk B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Podsumowanie raportu. https://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Streszczenie_Ocena_kosztow_niewydolnosc_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
- IQVIA dane sprzedażowe** IQVIA dane sprzedażowe Entresto. Dane nieopublikowane.
- IZWOZ 2013** Gierczynski J, Gryglewicz J, Karczewicz E, et al. Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. In: Lazarski I, Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia, ed., 2013.
- Inamadar 2016** Inamadar A. A., Inamadar A. C., Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization, *Journal of Clinical Medicine*, 2016, 5(7):62.
- Karasek 2008** Karasek D., Kubica A., Sinkiewicz W., Błażejowski J., Bujak R., Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy, *Folia Cardiologica Excerpta*, 2018, 3, 5, 242-248.
- Kowalczyk 2016** Kowalczyk B. Czyż R., Kaźmierska B., Niewydolność serca - definicja, klasyfikacja, epidemiologia, objawy i leczenie / Heart failure - definition, classification, epidemiology, symptoms and treatment, *Journal of Education, Health and Sport*, 2016, 6(11), 352-367.
- KLR/PTK 2017** Nessler J. Władka 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-niewydolnosc-serca-2017/pl> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- Lin 2017** Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, Evans AM. Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure. *Mil Med.* 2017 Sep;182(9):e1932-e1937. doi: 10.7205/MLMED-D-17-00017.
- McMurray 2019 (badanie DAPA-HF)** 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, Díez 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. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- McMurray 2019b** 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. Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1402-1411.
- Mościcka 2015** Mościcka S., Wójcik D., Mamcarz A., Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca, Forum Medycyny Rodzinnej, 2015, 9, 6, 435-442.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla Polski. Ministerstwo Zdrowia. <http://mpz.mz.gov.pl/> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- MPZ 2018** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla województwa mazowieckiego. Ministerstwo Zdrowia. <http://mpz.mz.gov.pl/> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- MPZ 2018 szpitale** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla Polski. Ministerstwo Zdrowia. <http://mpz.mz.gov.pl/> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- MZ 2020** Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- Nessler 2018-KONS** Nessler J, Zalewski J, Kozierkiewicz A, Gackowski A, Uchmanowicz I, Witkowski A, Ponikowski P. Projekt programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS). Kardiologia Inwazyjna 2018, 13 (6), 10-17.
- NFZ Zdrowe dane** NFZ. Zdrowe dane. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=92> [dostęp 03.11.2020 r.]
- NICE 2018a** National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [NG106]. Opublikowane: 12 września 2018 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- NICE 2018b** Dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction [ID1656]. In development [GID-TA10560]. Oczekiwana data publikacji: 3 lutego 2021 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10560> [dostęp: 28.10.2020 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> [dostęp: 28.10.2020 r.]
- OECD 2019** OECD (2019), Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>. [dostęp: 27.10.2020 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-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, The New England Journal of Medicine, 2014, 371, 11, 993-1004.
- Procoralan ChPL** Procoralan®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/procoralan-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
- PTK 2016** Niewydolność serca w Polsce -raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK.
- PZH 2018** Raport „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania”, 2018, red. B. Wojtyniak, P. Goryński. <https://www.pzh.gov.pl/najnowszy-raport-nizp-pzh-sytuacja-zdrowotna-ludnosci-polski-i-jej-uwarunkowania/> [dostęp: 27.10.2020 r.]
- Raport NFZ 2019** NFZ o zdrowiu, Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf [dostęp 05.11.2020 r.]

Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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.
Rozporządzenie Rady Ministrów	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2021 r. Dz.U. 2020 poz. 1596. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001596 [dostęp: 30.10.2020 r.]
Rywik ZOPAN 2011-	Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. <i>Kardiol Pol.</i> 2011;69(1):24-31.
Seferovic 2019	Seferovic P. M., Ponikowski P., Anker S. D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. https://www.cardioaragon.com/wp-content/uploads/ejh1531.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
Shah 2017	Shah K. S., Xu H., Matsuoka R. A., Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. 5-Year Outcomes, <i>Journal of The American College of Cardiology.</i>
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.]
Sosnowska-Pasiarska 2013	Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Woźniakowska-Kapłon B, et al. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). <i>Kardiol Pol.</i> 2013;71(3):234-40.
Szczeklika 2019	Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2019.
Szumło 2011	Szumło D1, Schubert A, Kostrzevska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2011 Oct;121(10):345-50.
Ustawa refundacyjna	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).
WEI 2018	Gierczyński J., Wróblewski T., Gilewski M. Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju Polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. Raport Warsaw Enterprise Institute. Warszawa, 2018. Źródło Priorytety zdrowotne MZ z 2018 r.: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2018 poz. 469.
WHO ATC/DDD	WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 27.10.2020 r.].
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małeckie M. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. <i>Diabet. Klin.</i> 2012;1;1:3-11.
Wright 2018	Wright P., Thomas M., Pathophysiology and management of heart failure, <i>Clinical Pharmacist</i> , 6 DEC 2018. https://www.pharmaceutical-journal.com/cpd-and-learning/cpd-article/pathophysiology-and-

management-of-heart-failure/20205742.cpdarticle?firstPass=false
[dostęp:27.10.2020 r.]

Zabojszcz 2013

Zabojszcz M., Grzegorzko A., Mirek-Bryniarska E., et al., Heart Failure with Preserved left ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational research programme: the heart failure pilot registry, European Heart Journal, 2013, 34, suppl 1, P2474.