



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga (dapagliflozyna)

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów 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

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4330.21.2020

Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ARB	bloker receptora angiotensynowego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna (rozumiana w badaniu jako terapia dodana do standardu terapii)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
eGFR	wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	hemoglobina glikowana
HF	niewydolność serca
HFREF	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IS	istotne statystyczne
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
jw.	jak wyżej
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MACE	poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe
MI	zawał mięśnia sercowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia

N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
ns	nie stwierdzono
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
NYHA	klasyfikacja stopnia niewydolności serca według New York Heart Association
p	prawdopodobieństwo
PGIC i PGIS	The Patient Global Impression scale (PGI), znana także jako Subject Global Impression (SGI), która jest częścią the Clinical Global Impressions scale, (CGI)
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo (rozumiane w badaniu jako stosowanie standardu terapii)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGLT-2	kotransporter sodowoglukozowy 2
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	31
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł.....	50
4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	50

4.2.4.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
10.	Kluczowe informacje i wnioski	69
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	73
13.	Źródła.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.12.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1309.2020
PLR.4500.1310.2020

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884
Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853
 - Wnioskowane wskazanie:
przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.
-



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab.: 
 - Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab.: 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17 grudnia 2020 r., znaki PLR.4500.1309.2020, PLR.4500.1310.2020 (data wpływu do AOTMiT 17.12.2020 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884,
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853,

we wskazaniu:

- przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11 stycznia 2021 r., znak OT.4330.21.2020.KD.9, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.01.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca, Analiza problemu decyzyjnego, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca, Analiza kliniczna, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca, Analiza ekonomiczna, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca, Analiza wpływu na system zdrowia, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca, Analiza racjonalizacyjna, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, Health Quest, Warszawa 2020

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884 Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853
Kod ATC	A10BK01
Substancja czynna	dapagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów 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	<u>Niewydolność serca</u> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inh bitorem SGLT2.</p> <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.</p> <p>W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem.</p> <p>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 endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię.</p> <p>Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.</p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA betacell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p>

Źródło: ChPL Forxiga

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania i dawki:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 14 tab., EAN 5909990975761
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 28 tab., EAN 5909990975778
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tab., EAN 05000456055208
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 90 tab. (90 x 1), EAN 5909990975808

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 98 tab., EAN 05909990975785
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tab., EAN 5909990975860
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 90 tab. (90 x 1), Kod EAN 5909990975891
- Forxiga (dapagliflozyna) tabletki powlekane, 10 mg, 98 tab., EAN 5909990975877

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017
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>Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 27 kg/m², gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoaterapii.</p> <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>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Forxiga

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Analizowanej technologii lekowej nie opiniowano wcześniej w podobnym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	■
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.
---	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej, co należy uznać za zasadne. Poziom odpłatności prawidłowy. ■

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Niewydolność serca to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

Źródło: Szczeklik 2018

Klasyfikacja

Wyróżnia się niewydolność serca:

- świeżo rozpoznaną – występującą po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów,
- przemijającą – gdy objawy stwierdza się jedynie w ograniczonym przedziale czasowym (np. chorzy, którzy wymagają stosowania diuretyków wyłącznie w ostrej fazie zawału serca; chorzy z niewydolnością serca wtórną do odwracalnej dysfunkcji skurczowej spowodowanej przez niedokrwienie mięśnia serca i ustępującą po rewaskularyzacji),
- przewlekłą – w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu ~1 mies.), pogarszającą się lub niewyrównaną (2 ostatnie postaci dominują wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca).

Ponadto niewydolność serca dzieli się na:

- skurczową i rozkurczową, określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory; ostatnio dodatkowo wyróżniono niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową,
- lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową), w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub krążeniu dużym.

Postaci te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym.

Przyczyny niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (*heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF*):

- choroba niedokrwienna serca (najczęściej w następstwie przebytego zawału serca),
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- wady zastawkowe,
- kardiomiopatie

W patogenezie przewlekłej niewydolności serca odgrywają rolę mechanizmy kompensacyjne, służące utrzymaniu pojemności minutowej oraz ciśnienia perfuzyjnego w sytuacjach nieprawidłowego napełniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego:

- mechanizmy hemodynamiczne
 - mechanizm Starlinga – niekorzystnymi następstwami uruchomienia tego mechanizmu są: podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napełnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podwierzdziowej lewej komory,
 - przerost mięśnia sercowego – ukierunkowany na normalizację podwyższonego naprężenia w ścianie powiększonej lewej komory. Służy wprawdzie podtrzymaniu kurczliwości, ale powoduje zwolnienie czynnej relaksacji i zmniejszenie biernej podatności lewej komory, co zwiększa ciśnienie napełniania. Ponadto ma charakter tzw. Przerostu patologicznego przebiegającego z reekspresją białek płodowych, indukcją apoptozy kardiomiocytów i rozwojem włóknienia.
- mechanizmy neurohormonalne – przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymywanie 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 natriuretycznych (ANP, BNP) – mechanizm kompensacyjny; jednak w miarę progresji PNS rozwija się oporność na natriuretyczne i naczyniorozkurczające działanie tych hormonów, a przewagę uzyskują czynniki naczyniokurczące oraz nasilające zatrzymywanie sodu i wody.

Tabela 5. Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	Bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	Każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości – objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogeneza

Przyczyną PNS są choroby serca zaburzające napełnianie lub wyrzut krwi z komory (lub komór).

Podstawowe mechanizmy prowadzące do PNS:

- pierwotne upośledzenie kurczliwości 0 wskutek choroby niedokrwiennej serca lub kardiomiopatii rozstrzeniowej o różnej etiologii, spowodowane
 - uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (zwał, reakcje autoimmunologiczne, zakażenia, uszkodzenie toksyczne, odkładanie się substancji w kardiomiocytach [np. hemosyderyny, glikogenu] lub w przestrzeni międzykomórkowej [np. amyloidu], zaburzenia hormonalne, zaburzenia odżywiania, kardiomiopatie uwarunkowane genetycznie i/lub
 - zmniejszoną kurczliwością żywotnych obszarów mięśnia serca – 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.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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 wydolność serca jako lewokomorową bądź prawokomorową. Wyróżnia się bardziej typowe objawy podmiotowe i bardziej swoiste objawy przedmiotowe.

Objawy niewydolności lewokomorowej lewokomorowej:

- podmiotowe
 - duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku) – typowo orthopnoë (występuje 1-2 min po położeniu się i ustępuje w kilka minut po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej) lub napadowa duszność nocna (w odróżnieniu od orthopnoë pojawia się o wiele później po położeniu się, budzi chorego ze snu i ustępuje znacznie wolniej, po ≥ 30 min)
 - kaszel (ekwiwalent duszności wysiłkowej lub orthopnoë) – przeważnie suchy, niekiedy z odkrztuszaniem różowo podbarwionej płwociny (zwykle w obręku płuc)
 - świszczący oddech
- przedmiotowe
 - przyspieszone oddychanie
 - trzeszczenia (typowo nad podstawą płuc, ale mogą sięgać ich szczytów), którym mogą towarzyszyć świsty i fuczenia (częściowo związane z obrzękiem błony śluzowej oskrzeli).

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

Tabela 6. 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

Rok	Chorobowość		Zapadalność	
	Wartość bezwzględna	Na 100 tys. ludności	Wartość bezwzględna	Na 100 tys. ludności
2017	1 252 942	3 260	142 607	373
2018	1 242 129	3 234	127 036	331

Źródło: MZ 2020

Rokowanie

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-miesięcznie 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 i przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

W HFrEF roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%.

Źródło: Szczeklik 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Obecna liczba chorych w Polsce	1 200 000 (w 2018 r. wg MZ)	Ok 1 mln	Ok 1,2 miliona
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	127 036 (w 2018 r. wg MZ)	Okolo 50 tys. <i>sprecyzowanie tej wartości jest trudne. Do stadium 1 CHF należą pacjenci z podwyższonym ryzykiem incydentów CV. Do stadiów od 2 do 4 pacjenci ze zmianami organicznymi. W ten sposób praktycznie ogromna większość pacjentów która przebyła STEMI będzie spełniać kryteria HFrEF, lecz ze względu na brak lub skąpe objawy kliniczne rozpoznanie to nie będzie pojawiać się w statystykach, co nie zmienia faktu, że włączenie floszyn u tych osób niósłoby korzystne skutki.</i>	140 tysięcy zgonów/rok
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Okolo 16-17% (z 1,2 mln) Szacowana liczba chorych: okolo 200 000	15-50%	Ok 30-40%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (KLR/PTK 2017) <https://ptkardio.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC 2016) <https://www.escardio.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- 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. <https://www.acc.org/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2016) <https://www.sign.ac.uk/>
- The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure CCS 2017 – aktualizacja wytycznych <https://ccs.ca/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29 stycznia – 1 lutego 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: forxiga, dapagliflozin, heart failure, guidelines, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ESC 2016	<p>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z objawową (II-IV klasa wg NYHA) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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> <p>Inne leki zalecane u wybranych pacjentów z objawową (II-IV klasa wg NYHA) niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową:</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Sakubitril/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).</p>

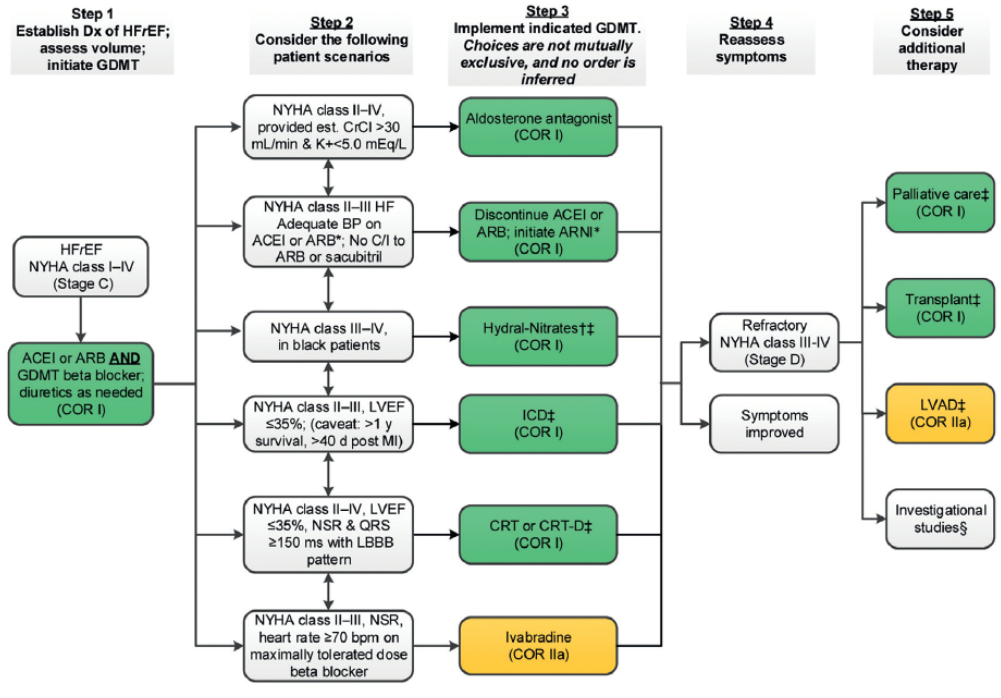
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Iwabradynę należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca $\geq 70/\text{min}$ mimo leczenia LBA w dawkach udokumentowanych w badaniach klinicznych (maksymalnie tolerowanych), ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB) (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).</p> <p>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 $\geq 70/\text{min}$, 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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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> <div data-bbox="352 891 1439 1989" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <pre> graph TD Start[Pacjent z objawową HFrEF^b] --> Step1[Leczenie za pomocą ACEI^f i leku β-adrenolitycznego (w dawkach maksymalnie tolerowanych, o udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych)] Step1 --> Check1{Utrzymujące się objawy i LVEF ≤ 35%} Check1 -- Nie --> End1[Brak konieczności innych działań Rozważ zmniejszenie dawek leków moczopędnych] Check1 -- Tak --> Step2[Dodaj MRA^{d, e} (w dawce maksymalnie tolerowanej, o udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych)] Step2 --> Check2{Utrzymujące się objawy oraz LVEF ≤ 35%} Check2 -- Nie --> End1 Check2 -- Tak --> Branch1{Tolerancja ACEI (lub ARB)^{g, h}} Check2 -- Tak --> Branch2{Rytm zatokowy, QRS ≥ 130 ms} Check2 -- Tak --> Branch3{Rytm zatokowyⁱ, HR ≥ 70/min} Branch1 --> Step3[ARNI zamiast ACEI] Branch2 --> Step4{Oceń wskazania do CRT^{j, k}} Branch3 --> Step5[Iwabradyna] Step3 --> Note[Powyższe metody leczenia można łączyć ze sobą] Step4 --> Note Step5 --> Note Note --> Check3{Objawy odporne na leczenie} Check3 -- Tak --> Step6[Rozważ digoksynę lub H-ISDN, a także LVAD lub transplantację serca] Check3 -- Nie --> End1 </pre> <p>Leki moczopędne w celu zmniejszenia objawów zastoiny</p> <p>W przypadku LVEF $\leq 35\%$ mimo OMT lub u pacjentów z wywiadem VT/VF wszczęcie ICD</p> <p>Legenda: ■ Klasa I ■ Klasa IIa</p> </div>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Klasa zaleceń</p> <p><i>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane)</i></p> <p><i>Klasa II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</i></p> <p><i>Klasa IIa – Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć)</i></p> <p><i>Klasa IIb – Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)</i></p> <p><i>Klasa III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)</i></p> <p>Poziomy wiarygodności danych</p> <p><i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i></p> <p><i>Poziom B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i></p>
PTK 2017	<p>Farmakoterapia</p> <p>Farmakoterapia HF obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI, a w przypadku ich nietolerancji ARB; • β-blokery, • MRA; • sakubityryl/walsartan • iwabradynę; • digoksynę; • leki moczopędne; • kwasy omega-3. <p>U wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) zaleca się stosowanie ACEI i β-blokerów 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 łączne stosowanie ACEI i β-blokerów w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>β-blokery 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 mineralokortyko-steroidowego (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-blokerów (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Sakubityryl/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-blokerów 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-blokerów lub gdy jest on przeciwwskazany, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>z powodu niewydolności serca; pacjent powinien otrzymywać także ACEI (lub ARB) i MRA (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).</p> <p>Zastosowanie digoksyny można rozważyć u chorych z HFrEF, z rytmem zatokowym, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania β-blokerów, 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-blokerów 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-blokerów 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>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;"> diuretyki (zmniejszanie objawów przewodnienia) – na każdym etapie leczenia </div> <div style="text-align: center;"> <p>objawy HFrEF</p> <p>↓</p> <p>włączyć ACEI + β-bloker</p> <p>↓</p> <p>nadal NYHA II–IV i LVEF \leq35%</p> <p style="margin-left: 100px;">nie</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">tak</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">dodać MRA</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">tak</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">utrzymujące się objawy i LVEF \leq35%</p> <p style="margin-left: 100px;">nie</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">tak</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>tolerancja ACEI/ARB</p> <p>↓</p> <p>ARNI (sakubityryl/walsartan) (w miejsce ACEI)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>rytm zatokowy i QRS \geq130 ms</p> <p>↓</p> <p>ocenić wskazanie do CRT</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>rytm zatokowy i HR \geq70/min</p> <p>↓</p> <p>iwabradyna</p> </div> </div> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">objawy HF odporne na leczenie</p> <p style="margin-left: 100px;">tak</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">rozważyć digoksynę lub H-ISDN, LVAD lub HTX</p> <p style="margin-left: 100px;">nie</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">bez potrzeby innych działań, rozważyć zmniejszenie dawek diuretyków</p> </div> <p style="margin-top: 20px;">ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – blokery receptora angiotensynowego, ARNI – lek złożony z blokera receptora angiotensynowego oraz z inhibitora neprylizyny, CRT – terapia resynchronizująca, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, H-ISDN – połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu, HTX – przeszczepienie serca, HF – niewydolność serca, HR – częstotliwość rytmu serca, LVAD – mechaniczne wspomaganie lewej komory, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MRA – antagoniści receptora mineralokortykosteroidowego, NYHA – New York Heart Association</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Klasa zaleceń</p> <p><i>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane)</i></p> <p><i>Klasa II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</i></p> <p><i>Klasa IIa – Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć)</i></p> <p><i>Klasa IIb – Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)</i></p> <p><i>Klasa III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)</i></p> </div>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziomy wiarygodności danych</p> <p><i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i></p> <p><i>Poziom B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i></p>
NICE 2018a	<p>Leczenie chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową</p> <p>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 hydrałazyny w połączeniu z azotanami.</p> <p>U pacjentów z HFrEF z utrzymującymi się objawami, można dołączyć MRA do leczenia ACEI (lub ARB) i beta-blokerem.</p> <p>Iwabradyna jest zalecana w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, w klasie II-IV NYHA, z dysfunkcją skurczową, z rytmem zatokowym $\geq 75/\text{min}$, 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.</p> <p>Leczenie sakbutrylem/walsartanem 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.</p> <p>Digoksyna jest zalecana w przypadku pogarszającej się lub ciężkiej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową pomimo stosowania leczenia 1 linii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
ACC/AHA 2017	<p>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca w zależności od fazy choroby (klasyfikacja ACCF/AHA niewydolności serca, patrz rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć Źródła odwołania.) z godnie z wytycznymi ACC i AHA z 2013 r. oraz ich aktualizacją z 2017 r.</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca – faza A (ACCF/AHA 2013):</u></p> <p>Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe należy kontrolować zgodnie ze współczesnymi wytycznymi w celu zmniejszenia ryzyka HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu, przyjmowanie leków kardiotoksycznych może doprowadzić lub przyczynić się do HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca – faza B (ACCF/AHA 2013):</u></p> <p>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), β-blokery w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów B), statyny w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>W celu zapobiegania HF, u wszystkich chorych należy kontrolować ciśnienie krwi (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>ACEI/ β-blokery należy stosować u wszystkich chorych z obniżoną EF w celu zapobiegania HF (klasa zalecenia I, poziom dowodów A/C).</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca – faza C (ACC/AHA/HFSA 2017):</u></p> <p>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).</p> <p>Stosowanie ACEI jest korzystane u pacjentów z obecnymi lub wcześniejszymi objawami przewlekłej HFrEF w celu w celu zmniejszenia ryzyka chorobowości i śmiertelności.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Iwabradyna może korzystnie zmniejszać ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z objawową (NYHA II-III) stabilną, 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 $\geq 70/\text{bpm}$ (1/min).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	 <p>Step 1 Establish Dx of HFrEF; assess volume; initiate GDMT</p> <p>Step 2 Consider the following patient scenarios</p> <p>Step 3 Implement indicated GDMT. Choices are not mutually exclusive, and no order is inferred</p> <p>Step 4 Reassess symptoms</p> <p>Step 5 Consider additional therapy</p> <p>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</p> <p>Klasa zaleceń</p> <p><i>Klasa I – Silna rekomendacja, rekomendowany/ wskazany/ powinien być podawany, korzyści znacznie przewyższają potencjalne ryzyko</i></p> <p><i>Klasa IIa – Umiarkowana rekomendacja, zastosowanie jest uzasadnione/ może być skuteczny, korzyści przewyższają potencjalne ryzyko</i></p> <p><i>Klasa IIb – Slaba rekomendacja, można rozważyć podanie/ skuteczność niepewna lub niedostatecznie udowodniona, korzyści przewyższają lub równoważą potencjalne ryzyko</i></p> <p><i>Klasa III – Nie zaleca się (umiarkowanie), brak korzyści/ nie jest rekomendowany/ nie wykazuje skuteczności korzyści równoważą potencjalne ryzyko</i></p> <p><i>Klasa III – Nie zaleca się (silnie) szkodliwy/ potencjalnie szkodliwy/ związany ze zwiększeniem ryzyka zgonu, potencjalne ryzyko przewyższa korzyści ze stosowania</i></p> <p>Poziomy wiarygodności danych</p> <p><i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i></p> <p><i>Poziom B-R – Dane pochodzące z jednej umiarkowanej jakości randomizowanej próby klinicznej lub metaanaliz opierających się na średniej jakości próbach klinicznych</i></p> <p><i>Poziom B-NR – Umiarkowanej jakości dane pochodzące z jednej lub więcej dobrze zaprojektowanych/ dobrze przeprowadzonych nierandomizowanych prób klinicznych, badań obserwacyjnych, badań rejestracyjnych lub metaanaliz powyższych badań</i></p> <p><i>Poziom C-LD – Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub badania rejestracyjne z ograniczeniami w projekcie/ sposobie przeprowadzenia, metaanalizy takich badań, fizjologiczne lub mechanistyczne badania na ludziach</i></p> <p><i>Poziom C-EO – Uzgodniona opinia ekspertów</i></p>
<p>SIGN 2016</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego</p> <p>Wszyscy pacjenci z HFrEF (klasa NYHA II-IV) powinni rozpocząć terapię beta-blokerem w chwili ustabilizowania choroby, wszystkie klasy NYHA powinni przyjmować ACEI.</p> <p>Pacjenci z HFrEF, klasa II-IV NYHA, u których występuje nietolerancja ACEI powinni przyjmować ARB.</p> <p>Pacjenci z HFrEF z utrzymującymi się objawami, w klasie NYHA II-III, LVEF ≤40%, pomimo optymalnego leczenia, powinni przyjmować sakubitryl/walsartan zamiast ACEI lub ARB, jeśli nie ma przeciwwskazań. Można rozważyć</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziom dowodu</p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych prób kontrolnych, randomizowane próby kontrolne z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, randomizowane próby kliniczne z niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1 Metaanalizy, przeglądy systematyczne, randomizowane próby kontrolne z wysokim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne, przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu systematycznego lub niesystematycznego</p> <p>2 Badania kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu</p> <p>3 Raport przypadku, serie przypadków</p> <p>4 Opinie Ekspertów</p> <p>Poziom rekomendacji</p> <p><i>Silna rekomendacja – interwencje zalecane, które powinno się stosować, co do których formułujący są pewni, że większość znacznej populacji stosująca dane leczenie odniesie korzyści przewyższające potencjalne ryzyko.</i></p> <p><i>Rekomendacja warunkowa – interwencje zalecane, które powinno się rozważyć, co do których formułujący są pewni, że większość populacji stosująca dane leczenie odniesie korzyści przewyższające potencjalne ryzyko. Potencjalne korzyści dla wybranych grup pacjentów, przy uwzględnieniu preferencji.</i></p> <p><i>Silna rekomendacja negatywna – interwencje niezalecane, których nie powinno się stosować, co do których formułujący są pewni, że ryzyko związane ze stosowaniem terapii u znacznej większości pacjentów przewyższy potencjalne korzyści.</i></p>
CCS 2017	<p>Leczenie chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową</p> <p>Większości pacjentów powinna stosować terapię trójskładnikową ACEI (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEI), β-bloker i MRA (jeśli nie ma przeciwwskazań), w optymalnych lub w maksymalnych tolerowanych dawkach</p> <p>Zalecane jest ustabilizowanie pacjentów w klasie IV NYHA przed podaniem β-blokerów.</p> <p>Zalecane jest rozpoczęcie leczenia β-blokerami po rozpoznaniu HF tak szybko jak to możliwe, w tym podczas hospitalizacji, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny hemodynamicznie.</p> <p>Zaleca się stosowanie MRA u pacjentów z ostrym MI, EF <40% i HF lub z ostrym MI i EF <30%, przy cukrzycy.</p> <p>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 dawkach, w celu zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu HF i objawów.</p> <p>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>Można rozważyć zastosowanie połączenie hydralazyny i diazotany izosorbidu, digoksyny czy kwasów omega-3 w u wybranych pacjentów.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, CCS – The Canadian Cardiovascular Society, ESC – European Society of Cardiology, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Większość odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca (ze szczególnym uwzględnieniem leczenia niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową) zalecane jest stosowanie β -blokerów ACEI lub ARB, w przypadku nietolerancji ACEI, oraz MRA. W przypadku nieskuteczności powyższego leczenia możliwe jest włączenie ARNI zamiast ACEI, dodanie lwabradyny lub terapii resynchronizującej.

Wytyczne ESC 2017 wskazują na możliwość łączenia wymienionych terapii. W przypadku dalszej oporności na zastosowane leczenie, należy rozważyć podanie digoksyny, połączenia hydralazyny i dwuazotano izosorbidu, mechaniczne wspomaganie lewej komory lub przeszczepienie serca.

Opisane wytyczne kliniczne nie uwzględniają stosowania dapagliflozyny, należy zwrócić uwagę, że data publikacji wytycznych poprzedza publikację wyników badania DAPA-HF.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W niniejszym opracowaniu uwzględniono trzy opinie.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
leki możliwe do zastosowania	dapagliflozyna (może po opublikowaniu badań także w przyszłości empagliflozyna)	<p>Stosowane leki to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/- ACE-I /lub ARB (gdy nietolerancja lub p-wskazanie do ACE-I)+ beta-adrenolityki, 2/- beta-adrenolityki, 3/- MRA (antagoniści receptora mineralokortykoidowego), 4/- diuretyki, 5/- grupa antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI), 6/- flozyny (inhibitory SGLT-2), 7/- Iwabradyna (wyselekcjonowana gr. chorych z HF z rytmem zatokowym (SR), gdy częstość akcji serca w spoczynku wynosi ≥ 75 uderzeń/min [wskazania przy refundacji leku w Polsce]; a wg. Wytycznych europejskich [ESC Guidelines: HR ≥ 70 uderzeń/min], 8/- Hydralazyna z azotanem – wyselekcjonowana gr. chorych (lepszy efekt w gr. afro-amerikanów), 9/- Digoksyna (wyselekcjonowana gr. chorych), 10/- w zaawansowanej niewydolności serca (wyselekcjonowana gr.): Levosimendan i inne śr. inotropowe <p><u>leczenie nie-farmakologiczne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1/- ICD (klasa II-III NYHA; EF $\leq 35\%$), 2/- CRT (objawy HF, QRS ≥ 150 ms, LBBB-QRS) 3/- CCM (cardiac contractility modulation) 4/- wszczępienie/ zastosowanie wspomaganie lewej komory serca (LVAD) – o ile istnieje realna szansa wykonania transplantacji serca 	<p>W terapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) lekami o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na chorobowość, śmiertelności i jakość życia są: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi), bloker receptora angiotensyny (ARB), beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego</p>
leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	<p>ACE-i, ATII1r-A, beta-AR-A, MR-A, diuretyki, inhibitor neprilizyny I in. Technologie te, stosowane w Europie (I w Polsce) są bazą leczenia niewydolności serca. Stosowanie flozyn wypełnia lukę obejmującą działania przede wszystkim na poziomie modyfikacji metabolizmu mitochondrialnego. W żadnym wypadku nie można powiedzieć, że poszczególne działania mogą zastąpić inne (z wyjątkiem ATII1r-A stosowanego jako lek II rzutu przy nietolerancji ACE-i). dapagliflozyna stanowi</p>	<p>Stosowane leki to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/- ACE-I /lub ARB (gdy nietolerancja lub p-wskazanie do ACE-I)+ beta-adrenolityki, 2/- beta-adrenolityki, 3/- MRA (antagoniści receptora mineralokortykoidowego), 4/- diuretyki, 5/- grupa antagonisty receptora angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI), 6/- flozyny (inhibitory SGLT-2), 7/- Iwabradyna (wyselekcjonowana gr. chorych z HF z rytmem zatokowym (SR), gdy częstość akcji 	<p>Wg wytycznych aktualnych wytycznych niewydolności serca Europejskiego towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku:</p> <p>Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi)/bloker receptora angiotensyny (ARB) – klasa IA beta-adrenolityki – klasa IA</p> <p>Antagoniści receptora mineralokortykoidowego – klasa IA</p>

	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
	niesłuchanie cenne uzupełnienie arsenału farmakologicznego, będąc jednocześnie pierwszym lekiem z grupy flozyn o potwierdzonej efektywności w HFrEF. W ten sposób nie można mówić o wzajemnym zastępowaniu w odniesieniu dotychczas stosowanych technologii.	serca w spoczynku wynosi ≥ 75 uderzeń/min [co spełnienia wskazania przy refundacji leku w Polsce]; a wg. Wytycznych europejskich [ESC Guidelines: HR ≥ 70 uderzeń/min], 8/- Hydralazyna z azotanem – wyselekcjonowana gr. chorych (lepszy efekt w gr. afroamerykanów), 9/- Digoksyna (wyselekcjonowana gr. chorych), 10/- w zaawansowanej niewydolności serca (wyselekcjonowana gr.): Levosimendan i inne śr. inotropowe. <u>leczenie nie-farmakologiczne</u> 1/- ICD (klasa II-III NYHA; EF $\leq 35\%$), 2/- CRT (objawy HF, QRS ≥ 150 ms, LBBB-QRS), 3/- CCM (cardiac contractility modulation).	
stosowane aktualnie w Polsce	j.w.	1/- ACE-I /lub ARB (gdy nietolerancja lub p-wskazanie do ACE-I)+ beta-adrenolityki, 2/- beta-adrenolityki, 3/- MRA (antagoniści receptora mineralokortykoidowego) 4/- diuretyki, 5/- grupa antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI), 6/- Iwabradyna (wyselekcjonowana gr. chorych z HF z rytmem zatokowym (SR), gdy częstość akcji serca w spoczynku wynosi ≥ 75 uderzeń/min [co spełnienia wskazania przy refundacji leku w Polsce]; a wg. Wytycznych europejskich [ESC Guidelines: HR ≥ 70 uderzeń/min] 7/- Digoksyna (wyselekcjonowana gr. chorych) 8/- w zaawansowanej niewydolności serca (wyselekcjonowana gr.): Levosimendan i inne śr. inotropowe. <u>leczenie nie-farmakologiczne</u> 1/- ICD (klasa II-III NYHA; EF $\leq 35\%$), 2/- CRT (objawy HF, QRS ≥ 150 ms, LBBB-QRS), 3/- w Polsce tylko u około 20-25 pacjentów z niewydolnością serca wszczepiono CCM (głównie w ośr. wrocławskim, symbolicznie w Warszawie i na Śląsku) [inf. własna ze środowiska lekarskiego], 4/- (rzadko) wszczęcie/ zastosowanie wspomaganie lewej komory serca (LVAD) – o ile istnieje realna szansa wykonania transplantacji serca.	Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi)/bloker receptora angiotensyny (ARB) – klasa IA Beta-adrenolityki – klasa IA Antagoniści receptora mineralokortykoidowego – klasa IA

	<p>prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej</p>	<p>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszczak</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>	<p>prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>
<p>problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>Stosowane aktualnie grupy leków są refundowane (z wyłączeniem inhibitorów neprilizyny – koszt stanowi istotny problem podczas inicjowania terapii, o której wiadomo, że może nie tylko skrócić czas hospitalizacji czy w ogóle umożliwić wypisanie pacjenta do domu, ale także wpływa istotnie na rokowanie odległe).</p>	<p>W grupie pacjentów z niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq40%) w klasie czynnościowej II-IV NYHA, stosowane aktualnie leki są wciąż za mało efektywne.</p> <p>W randomizowanym badaniu (DAPA-HF) wykazano, że po dodaniu dapagliflozyny (inhibitory SGLT-2) do najlepszego obecnie, refundowanego standardu leczenia (podobnie jak leczenie w Polsce) w porównaniu z placebo wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - redukcję o 26% ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF, - redukcję o 18% ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, - redukcję o 30% częstości hospitalizacji z powodu HF, - istotną statystycznie poprawę jakości życia – wg. kwestionariusz KCCQ – specyficznego dla chorych z HF - profil bezpieczeństwa stosowanej dapagliflozyny porównywalny do placebo. 	<p>Obecnie stosowana terapia niewydolności serca, oparta o wielopoziomą blokadę neurohormonalną (inh bitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi), bloker receptora angiotensyny (ARB), beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego) wraz z innymi lekami (iwabradyna, digoksyna, diuretyki), a także metody elektrokardiologii (terapia resynchronizująca, implantowane kardiowerty-def brylatory) oraz opcje zabiegowe (rewaskularyzacja – za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego, operacje zastawkowe – klasyczne i przezskórne, długo-terminowe mechaniczne wspomaganie lewej komory, przeszczep serca) znacząco poprawiły rokowanie i jakość życia pacjentów. Z drugiej strony rokowanie z niewydolności serca jest w dalszym ciągu złe, wśród pacjentów powyżej 55 roku życia 4-letnie przeżycie występuje tylko u ok 50% chorych. W Polsce rocznie umiera ponad 60 tys. Pacjentów z powodu niewydolności serca. Z racji tego, że zapadalność na niewydolność serca systematycznie rośnie (m.in. na przestrzeni ostatnich 10 lat zaobserwowano wzrost liczby chorych o 14,8%) konieczne są ciągłe poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych. Obecnie stosowane formy terapii osiągnęły już szczyt swoich możliwości i ty ko poprzez wprowadzenie nowych metod leczniczych można będzie osiągnąć znaczącą redukcję chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

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.

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.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia oraz placebo (jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kontynuacja dotychczasowego leczenia lub placebo	<p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej 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.</p> <p>W przypadku dodania dapagliflozyny do ACEI (lub ARB) i leków z grupy betaadrenolityków wnioskowana populacja obejmuje chorych z przeciwwskazaniami do stosowania MRA i w związku z tym MRA nie będą stanowić komparatora dla dapagliflozyny.</p> <p>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 \geq 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem. Biorąc pod uwagę różnice w analizowanym wskazaniu oraz wskazaniu rejestracyjnym i refundacyjnym dla produktu Procoralan, przyjęto, że iwabradyna nie stanowi komparatora dla dapagliflozyny.</p> <p>W związku z brakiem refundacji sakubityryl/walsartan nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.</p> <p>Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq40%) 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.</p>	kontynuacja dotychczasowego leczenia lub placebo

Analitycy są zgodni z argumentacją przedstawioną przez wnioskodawcę, że leczenie skojarzeniem sakubitrylu z walsartanem nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji z uwagi na brak refundacji w naszych warunkach.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest kwestią dyskusyjną, zgodnie z definicją refundowanej technologii opcjonalnej zwanej komparatorem to technologia, która jest finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Uwagę zwraca fakt, że w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu finansowana jest iwabradyna. Jest to substancja czynna, której wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie 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. Mimo różnic między wskazaniem do stosowania iwabradyny, a wnioskowaną terapią nie można wykluczyć zbieżności części populacji, ponieważ występuje zgodność charakterystyki populacji pod względem rozpoznanej przewlekłej niewydolności serca, w odpowiedniej klasie NYHA, obydwie terapie są dodawane do leczenia standardowego stosowanego uprzednio przez pacjenta. Istotną różnicą we wskazaniach refundacyjnych dla dapagliflozyny a iwabradyny jest diagnostyka pod kątem zaburzeń rytmu serca – nie jest to kryterium wskazane przez wnioskodawcę w ramach niniejszej oceny.

Należy zwrócić uwagę, że głównym działaniem dapagliflozyny jest zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz wynikające głównie z tego powodu oszczędności. Dapagliflozyna jest lekiem nacelowanym na działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, ponieważ lek ten został opracowany pod kątem leczenia cukrzycy, w trakcie badań zostało udowodnione, że stosowanie flozyn wpływa korzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Główne działanie farmakodynamiczne iwabradyny polega na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości pracy serca. Analiza zmniejszenia częstości pracy serca podczas podawania iwabradyny w dawce do 20 mg dwa razy na dobę wykazuje tendencję wystąpienia efektu plateau. Jest to zgodne ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej bradykardii z częstością pracy serca poniżej 40 uderzeń na min. Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny występowało także u pacjentów z cukrzycą, a profil bezpieczeństwa w porównaniu z ogólną populacją był podobny. W wielu badaniach (BEAUTIFUL, SIGNIFY, SHIFT) dotyczących skuteczności klinicznej iwabradyny oceniano złożony punkt końcowy którego komponentami był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca. Badania związane z iwabradyną wykazały klinicznie i statystycznie znaczące względne zmniejszenie ryzyka o 18% odnośnie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego. Znaczący wpływ na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obserwowano w całej grupie pacjentów otrzymujących beta-adrenolityk (współczynnik ryzyka: 0,85, 95% CI [0,76; 0,94]). W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń na minutę i otrzymujących zaleconą docelową dawkę beta-adrenolityku, obserwowano statystycznie nieistotną korzyść odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego (współczynnik ryzyka: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) i innych wtórnych punktów końcowych, w tym hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,79, 95% CI [0,56; 1,10]) lub zgonu z powodu niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,69, 95% CI [0,31; 1,53]). Obserwowano znaczącą poprawę stopnia niewydolności według NYHA, odnośnie ostatnio określonej wartości, u 28% pacjentów otrzymujących iwabradynę stopień klasyfikacyjny poprawił się w porównaniu do 24% pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,001$).

Mając na uwadze powyższą dyskusję dotyczącą analizy skuteczności klinicznej (projekt badań klinicznych), pozycję substancji czynnych w wytycznych praktyki klinicznej oraz analizę weryfikacji wskazania refundacyjnego dla iwabradyny względem analizowanego wskazania dla dapagliflozyny można uznać, że dla części populacji docelowej z odpowiednią diagnozą w badaniu EKG iwabradyna jest komparatorem dla dapagliflozyny. Nie zostało to zgłoszone wnioskodawcy w ramach wezwania do uzupełnienia analiz niespełniających wymagań minimalnych, ponieważ zgodnie z zapisem § 4. ust. 3 pkt 1 przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W związku z czym nie jest to ewidentne stwierdzenie niezgodności analiz z rozporządzeniem.

Innym możliwym podejściem jakie mogło zostać przyjęte na potrzeby analiz jest uznanie iwabradyny za część standardowej terapii pacjentów z niewydolnością serca w warunkach polskich, przez co dapagliflozyna byłaby terapią dołączoną do standardowej terapii obejmującej leczenie ACEi, ARB, MRB, beta-adrenolitykami oraz iwabradyną. Nie zostało to jednak ujęte we wskazaniu wnioskodawcy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego	
Populacja	<p>dorośli chorzy z 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;</p> <ul style="list-style-type: none"> rozszerzone w ramach strategii poszukiwań badań na: dorośli chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), donesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki, badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska, badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 20, <ul style="list-style-type: none"> nieadekwatny cel badania, badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana, w kryteriach włączenia lub badania, w której na podstawie dostępnymi informacjami niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub typu niewydolności serca). 	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym	
Interwencja	dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii			interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów (placebo)			komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy (główny) punkt końcowy istotny w leczeniu niewydolności serca lub złożony punkt końcowy uwzględniający istotne klinicznie punkty końcowe:), <ul style="list-style-type: none"> zgon niezależnie od przyczyny; zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja/wizyta, <ul style="list-style-type: none"> jakość życia; <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane. 			wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:			metodologiczne kryteria selekcji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • randomizowane, • z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca w analizowanej populacji chorych.</p> <p>W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.</p> <p>Do przeglądu badań/opracowań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub the Cochrane Library), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</p>		zdefiniowane prawidłowo
Inne kryteria	włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji)		bez uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dokonano przeszukania w:

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

Dodatkowo przeszukania baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano następujące bazy badań wtórnych, w tym:

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

W procesie wyszukiwania przez Wnioskodawcę korzystano również z:

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

Jako datę wyszukiwania podano 9 lipca 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 4 stycznia 2021 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli prac mogących stanowić dowód odpowiedniej jakości dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca po uprzednim przeleczeniu kardiologicznym. Po weryfikacji uznano przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd za pełny i aktualny.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy zostały włączone 2 opracowania wtórne (Aimo 2020 i Zheng 2020), opisane w 2 publikacjach, których głównym celem była ocena skuteczności leku sakubityryl/walsartan, leku vericiguat i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz kompleksowa ocena działania dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca niezależnie od braku lub obecności cukrzycy typu 2.

Rdzeń analizy klinicznej stanowi jedno badanie RCT DAPA-HF (13 publikacji pełnotekstowych i 3 abstrakty). W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 3 badania: DECLARE-TIMI 58, DEFINE-HF i REFORM.

W publikacji Kato 2019 (DECLARE-TMI) przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową z objawami w klasie NYHA I-III, przy czym ponad 30% chorych miało objawy w klasie I NYHA. Chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową stanowili 4% (671 chorych) wszystkich chorych.

W badaniu. badaniu DEFINE-HF włączono chorych z niewydolnością serca ze zmniejszą frakcją wyrzutową z objawami w klasie NYHA II-III (nie uwzględniono chorych w klasie NYHA IV), a pierwszorzędowy punkt końcowy złożony był z punktu końcowego istotnego klinicznie (poprawa jakości życia) i zastępczego (surogatowego) punktu końcowego (zmiana poziomu NT-proBNP). W związku z tym, badanie DEFINE-HF nie spełnia kryteriów włączenia.

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

Nie odnaleziono badań nacelowanych na ocenę efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia. W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów naukowych wnioskodawca nie zidentyfikował badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca (bez względu choroby współistniejące czy wcześniej stosowane terapie).

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Opracowania wtórne			
<p>Aimo 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (PubMed) EMBASE <p>z datą odcięcia 25 września 2020 r.</p> <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania z randomizacją (RCT) lub analizy podgrup z RCT <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory SGLT-2 sakubitril/walsartan vericiguat 	<p>pacjenci z przewlekłą HF (z wyłączeniem zdekompensowanej HF) i HFrEF (zgodnie z definicją badaczy).</p> <p>wszystkie badania musiały przedstawiać wyjściową charakterystykę pacjentów z HFrEF i co najmniej 1 z wyników</p>	<ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF; zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; hospitalizacja z powodu HF
<p>Zheng 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie bez wkładu finansowego</p>	<p><u>Typ:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Web of Science, The Cochrane Library, <p>z data odcięcia 15 lutego 2020 r.</p> <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCT <p><u>Komparatory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dapagliflozyna 	<p>chorzy z niewydolnością serca</p>	<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu HF; zgon bez względu na przyczynę; zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE); zdarzenia niepożądane
Badania pierwotne			
<p>DAPA-HF</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca</p>	<p><u>Typ:</u> badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo, wielośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> Superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stwierdzona, udokumentowana objawowa (NYHA II-IV) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) od co najmniej 2 miesięcy, leczona 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 18,2 months (zakres od 0 do 27,8).</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa DAPA: <ul style="list-style-type: none"> DAPA (10 mg raz dziennie): 2 373 Grupa PLC: <ul style="list-style-type: none"> PLC (raz dziennie): 2 371 </p>	<p>farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano;</p> <ul style="list-style-type: none"> LVEF < 40% w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (lub ≥ 400 pg/ml w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w elektrokardiografii wymagane było NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu HF; pacjenci stosujący terapie urządzeniami wspomagającymi (wszczepialny kardiowerter-def brylator, terapia resynchronizująca lub oba) i standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakybitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; pisemna, świadoma zgoda przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie inh bitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie nietolerancji (niedopuszczalne zdarzenia niepożądane) na inhibitor SGLT2; cukrzyca typu 1; objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi < 95 mmHg; eGFR < 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (lub szybko zmniejszająca się czynność nerek); ostra niewyrównana niewydolność serca lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; MI, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania; 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej łączna liczba hospitalizacji (pierwsza i kolejne) z powodu niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; jakość życia wg kwestionariusza KCCQ pogorszenie czynności nerek zgon niezależnie od przyczyny; zmiany parametrów biochemicznych/hematologicznych ocena bezpieczeństwa <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy (rozszerzenie punkt końcowego dotyczącego pogorszenia HF): zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF lub udokumentowane pogorszenie objawów HF prowadzące do rozpoczęcia nowego leczenia HF lub zmiany doustnej terapii HF (zwiększenie dawki diuretyków), utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie; zmiana klasy NYHA odsetek chorych z nową zdiagnozowanym migotaniem przedsionków w czasie trwania badania, odsetek chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 podczas trwania badania zmiana HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej, zmiana skurczowego ciśnienia krwi w odniesieniu do wartości początkowej; zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; zawał mięśnia sercowego (śmiertelny lub nie); udar (śmiertelny lub nie) niezależnie od przyczyny jakość życia wg kwestionariuszy EQ-5D-5L, PGIC i PGIS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą używać medycznie zaakceptowanych metod antykoncepcji uznanych za wiarogodne w ocenie badacza lub kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciąży podczas włączania do badania lub w momencie randomizacji lub kobiety karmiące piersią; • aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia w momencie podczas włączania do badania (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub leczonego raka płaskonabłonkowego); • wszelkie schorzenia poza chorobami sercowo-naczyniowymi i chorobami nerek <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa DAPA: 2 373 Grupa PLC: 2 371</p>	

RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, SGLT-2 – kotransporter sodowoglukozowy 2, HF – niewydolność serca, HFrEF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, MACE – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, NYHA – klasyfikacja stopnia niewydolności serca według New York Heart Association, DAPA – dapagliflozyna (rozumiana w badaniu jako terapia dodana do standardu terapii), PLC – placebo (rozumiane w badaniu jako stosowanie standardu terapii), NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca, ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, MI – zawał mięśnia sercowego, eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego, KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, HbA1c – hemoglobina glikowana, EQ-5D-5L – kwestionariusz oceny jakości życia, PGIC i PGIS – The Patient Global Impression scale (PGI), znana także jako Subject Global Impression (SGI), która jest częścią the Clinical Global Impressions scale, (CGI)

4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach pierwotnych

Domena	Obszar	Klasa ryzyka	
		DAPA-HF	Komentarz
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	randomizacja blokowa, stratyfikowana interaktywny system odpowiedni głosowej lub internetowej
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie	badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie	różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	wszystkie punkty końcowe oceniane były orzekane przez członków komitetu ds. zdarzeń klinicznych, którzy nie byli świadomi do jakiej grupy (ramienia badania) należały dane pacjent, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	nieznane	opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe
Ogólne ryzyko błędu		niskie	nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

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

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

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II.

Tabela 14. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych

pozycja	Ocena krytycznych domen							Ocena
	2	4	7	9	11	13	15	
Aimo 2020	+	+/-	-	+	+	+	+	NISKA
Zheng 2020	+	+/-	-	+	+	-	-	NISKA

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- 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 2019): ACEI/ARB – 94% chorych, beta-blokery – 96% chorych, MRA – 71% chorych.

- Włączone do analizy badanie to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane, badanie DAPA-HF charakteryzowało się niskim ryzykiem błędów systematycznych w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie” w zakresie której ryzyko błędów systematycznych jest nieznane. W badaniu opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe.
- Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.
- Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak innych dowodów naukowych w analizowanej populacji chorych.
- W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

Ocena jakości badań wg. analityków Agencji:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń mogących wpływać na jakość włączonego do analizy klinicznej badania DAPA-HF, zweryfikowano również zapisy załączonego w rejestrze dokumentu z protokołu badawczego oraz planu analizy statystycznej, nie znaleziono zmian, które mogłyby generować pewien obszar ryzyka niepewności.

Ocena krytycznych domen zgodnie ze skalą AMSTAR II włączonych do analizy opracowań wtórnych będących przeglądem systematycznym oraz przeglądem systematycznym z syntezą ilościową wyników w postaci skonstruowanej metaanalizy, w ocenie analityków Agencji jakość doniesień została prawidłowo oceniona przez wnioskodawcę.

Wiarygodność wewnętrzna badań:

- alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo, zgodnie z założeniami, nie zidentyfikowano zapisów w charakterystyce wejściowej populacji do badania, które mogłyby wpływać na wystąpienie zaburzeń równowagi charakterystyk pacjentów w poszczególnych ramionach;
- badanie DAPA-HF stanowiące rdzeń analizy klinicznej był badaniem zaślepieniem podwójnie, przez co ryzyko błędów systematycznych w tej domenie ocenia się jako niskie;
- rodzaj hipotezy badawczej przyjętej w badaniu nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną, zastosowano najbardziej wiarygodną dla danego typu badania – superiority;
- opisano liczebność grup dla interwencji oraz kontroli i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy, w publikacjach podano również przyczyny.

Wiarygodność zewnętrzna badania:

- zgodnie z metodologią włączonego badania klinicznego do analizy skuteczność dapagliflozyny była oceniana jako terapia add-on czyli dodana do standardowej terapii stosowanej przez pacjentów, pacjenci różnili się pod względem składowych terapii niewydolności serca, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej różnice te mogą występować, jednak wnioskowanie na podstawie wyników zbiorczych może w tym przypadku stanowić ograniczenie, w materiałach analitycznych badania nie przedstawiono analiz w podgrupach ze względu na stosowane terapie standardowe;
- populacja włączona do badania może odpowiadać populacji wnioskowanej nie w pełnym zakresie wskazania, z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca pomimo zastosowania terapii opartej na inhibitorze konwertazy angiotensyny lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań terapii blokerem receptora angiotensynowego i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analizując charakterystykę wejściową populacji w żadnym z dostępnych materiałów nie zamieszczono informacji dotyczących odsetka stosowanych terapii

wieloskładnikowych przez pacjentów włączanych do badania, najbardziej rozpowszechnionymi lekami były beta blokery, co jest zgodne z praktyką, w badaniu włączeni pacjenci stosowali również glikozydy pochodzące z naparstnicy (grupa farmakoterapeutyczna, której wykorzystanie nie jest zgodne z wnioskiem). Ponadto znaczna grupa pacjentów miała zdiagnozowaną cukrzycę zarówno przed przystąpieniem do badania jak i w trakcie kwalifikacji, co związane było z przyjmowaniem leczenia celowanego na obniżenie stężenia glukozy we krwi (biguanidy, sulfonylomocznik, inhibitory DPP-4, gliptyny, insuliny);

- zakładany we wniosku punkt odcięcia do kwalifikacji pacjentów dotyczący stopnia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca wynosi 40%, z kolei pacjenci włączeni do badania mieli średnio niższą frakcję wyrzutową o około 10 punktów procentowych, takie ograniczenie nie zostało wpisane w ChPL, nie znajduje się również odniesień w wytycznych praktyki klinicznej, które wskazywałyby na taki procent, przez co zapis ten jest dyskusyjny, jak i ekstrapolacja wyników badania przeprowadzonego w gruncie rzeczy na populacji o odmiennej charakterystyce;
- kolejnym punktem wskazania jest określenie klasy niewydolności serca wg NYHA, które ma obejmować pacjentów w klasie od II do IV, jednak zgodnie z charakterystyką badania oraz informacją zamieszczoną w aktualnej wersji ChPL informacje dotyczące pacjentów w IV klasie niewydolności są ograniczone, w badaniu w grupie interwencyjnie pacjenci tacy stanowili 0,8%;
- zarówno w publikacjach pełnotekstowych, materiałach dodatkowych, rejestrze badań klinicznych <https://clinicaltrials.gov> nie zamieszczono analiz w podgrupach ze względu na plan terapeutyczny (brak funkcjonującej polityki transparentnej prezentacji surowych danych z badań klinicznych – uwaga wykraczająca poza niniejszą Analizę Weryfikacyjną Agencji);
- dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami ChPL,
- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniu nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej w Polsce.

Analizy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń, poza wymienionymi.

4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przeprowadził syntezy wyników z uwagi na dane pochodzące z jednego badania klinicznego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

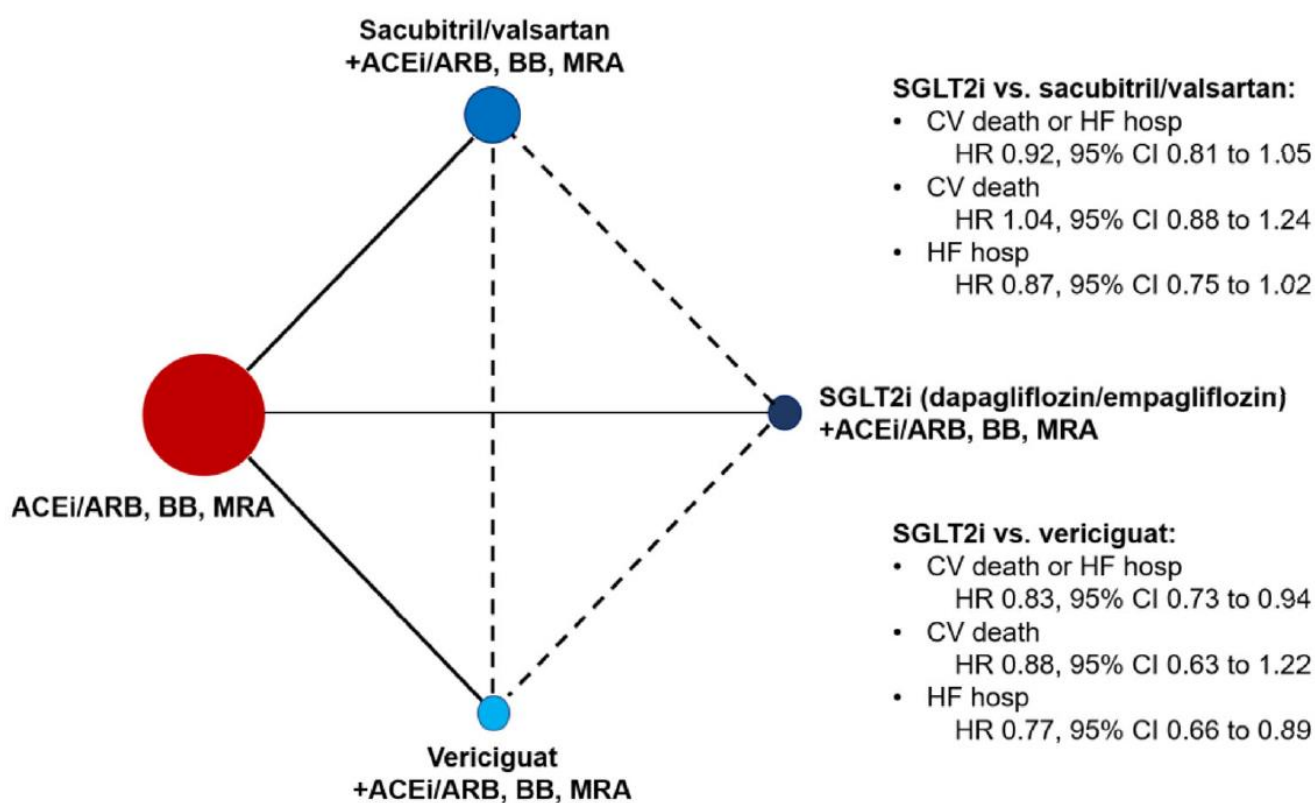
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Opracowania wtórne

Aimo 2020

Celem była ocena skuteczności leku sakubitryl/walsartan, leku vericiguat i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Do przeglądu systematycznego włączono 6 badań, w tym badanie DAPA-HF oraz wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacji chorych z HF.

Struktura powiązań między badaniami oraz wyniki porównania



Rysunek 1. Wykres sieciowy dostępnych porównań między różnymi terapiami u pacjentów z niewydolnością serca (HF) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Rozmiar węzłów jest proporcjonalny do liczby pacjentów przydzielonych do każdego leczenia. Grubość linii ciągłych jest proporcjonalna do liczby badań bezpośrednio porównujących dwa zabiegi. Linie przerywane wskazują porównania pośrednie.

Rozważanymi punktami końcowymi są zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF oraz śmierć z powodu CV lub sama hospitalizacja z powodu HF.

ACEi / ARB – inhibitor konwertazy angiotensyny / bloker receptora angiotensyny; BB – beta-bloker; CI – przedział ufności; HR – iloraz hazardu; MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidów; SGLT2i – inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego-2

Wszystkie dostępne terapie zapewniły korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z HFrEF. SGLT2i wykazały największą względną redukcję częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF) w porównaniu ze standardową terapią (HR 0,74, 95% CI 0,67; 0,81; interpretacja: zastosowanie inhibitorów SGLT2 wiązało się ze zmniejszeniem o około 26% ryzyka wystąpienia zgonu lub hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem terapii standardowej,

mając na uwadze przedział ufności wynik można uznać za istotny statystycznie). Analiza poszczególnych punktów końcowych wykazała również wyższość w zakresie redukcji ryzyka zgonu HR 0,84 [0,74; 0,95] oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca HR 0,69 [0,62; 0,77] *kierunek interpretacji zgodny z wynikami dla złożonego punktu końcowego*.

Tabela 15. Wyniki SUCRA w metaanalizie sieciowej dla skuteczności różnych metod leczenia w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, śmierci i hospitalizacji

leczenie	złożony punkt końcowy	Absolute risk reduction (złożony punkt końcowy)	zgon z powodów sercowo-naczyniowych	hospitalizacja z powodu niewydolności serca
SOC	0,21%	30,27%	4,9%	0,83%
Sacubitril/valsartan	69,19%	69,48%	79,03%	67,88%
SGLT2i	95,97%	99,53%	84,12%	97,05%
Vericiguat	34,63%	69,47%	31,9%	34,23%

Podsumowując, na podstawie porównania pośredniego, dapagliflozyna nie jest związana z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF lub samej śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z sakubitrylem/walsartanem lub wericyguatem. Ryzyko hospitalizacji z powodu HF nie różni się istotnie między pacjentami leczonymi dapagliflozyną lub sakubitrylem/walsartanem, podczas gdy dapagliflozyna jest lepsza od wericyguatu.

Wykazano generalną przewagę nad standardem terapii, na podstawie wyznaczonego prawdopodobieństwa SUCRA¹ można stwierdzić, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z najwyższym prawdopodobieństwem skuteczności.

Zheng 2020

Celem była kompleksowa ocena działania dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. Do przeglądu włączono 4 badania, w tym badanie DAPA-HF uwzględnione w niniejszej analizie oraz badanie DEFINE-HF i DECLARE-TIMI 58 w subpopulacji chorych z HF.

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RR=0,72 [95%CI: 0,63; 0,82], p<0,00001; I²=28%²) oraz mniejszym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny (RR=0,83 [94%CI: 0,74; 0,94], p=0,004; I²=0%).

Wykazano również mniejsze ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (RR=0,86 [94%CI: 0,74; 0,99], p=0,03; I²=0%) oraz MACE (RR=0,88 [95%CI: 0,78; 0,99], p=0,03; I²=12%) w grupie chorych stosujących dapagliflozyną w porównaniu z placebo.

W badaniach nie wykazano istotnej heterogeniczności wyników, metaanaliza może być uznana za uprawnioną.

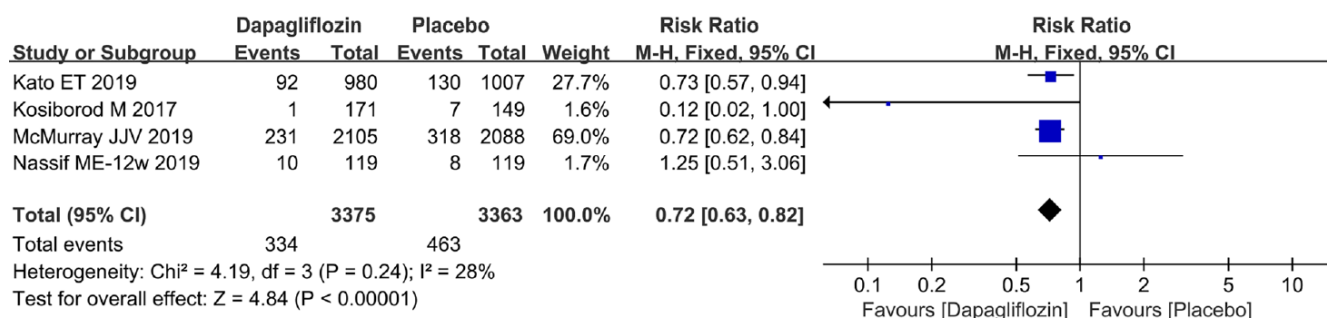
¹ Prosty liczbowy podsumowanie uzupełniającą graficzną prezentację skumulowanego rankingu jest oszacowanie powierzchni pod linią skumulowanego rankingu (SUCRA) dla każdej interwencji; SUCRA będzie wynosić 1 (100%) gdy leczenie jest z pewnością najlepsze, i 0 gdy leczenie jest z pewnością najgorsze.

SUCRA upraszcza informacje o efekcie każdej interwencji do jednej liczby, a całe złożone wyniki metaanalizy obejmującej wiele interwencji są wyrażane za pomocą kilku liczb. SUCRA ma największe znaczenie, gdy różnica preferencji między kolejnymi rangami pozostaje taka sama w całej skali rankingowej. Jeśli nie ma takiego skalowania przedziałowego, atrakcyjnie prosta wartość SUCRA wyrażona poprzez procent może wprowadzać w błąd. Ponadto nie można stwierdzić, co stanowi niewielką lub dużą różnicę w SUCRA między dwoma terapiami, ani pod względem statystycznym, ani tym bardziej klinicznym.

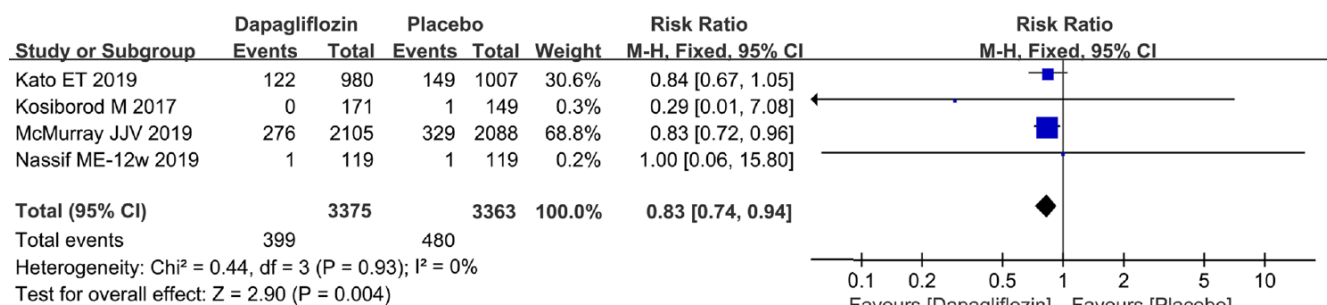
Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol.* 2011 Feb;64(2):163-71. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20688472. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016>

² zwykle przyjmuje się wartość parametru I² w przedziale 0-40% za nieistotną niejednorodność

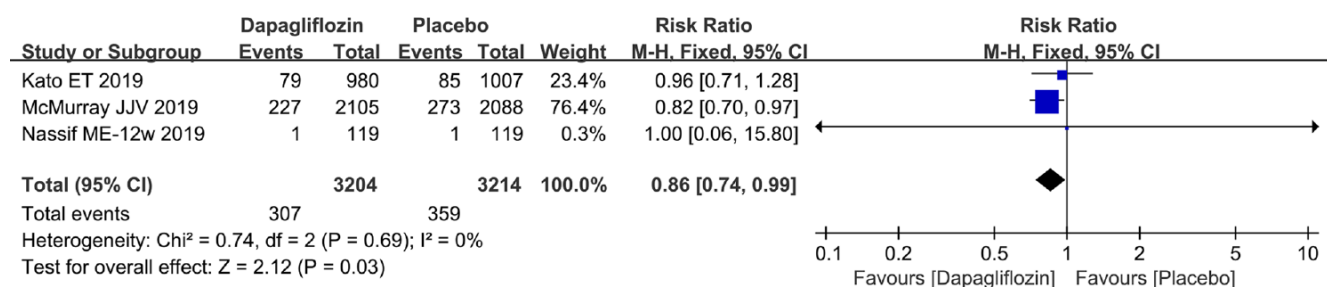
Kasińska M. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa probiotyków (metaanaliza), StatSoft Polska 2014



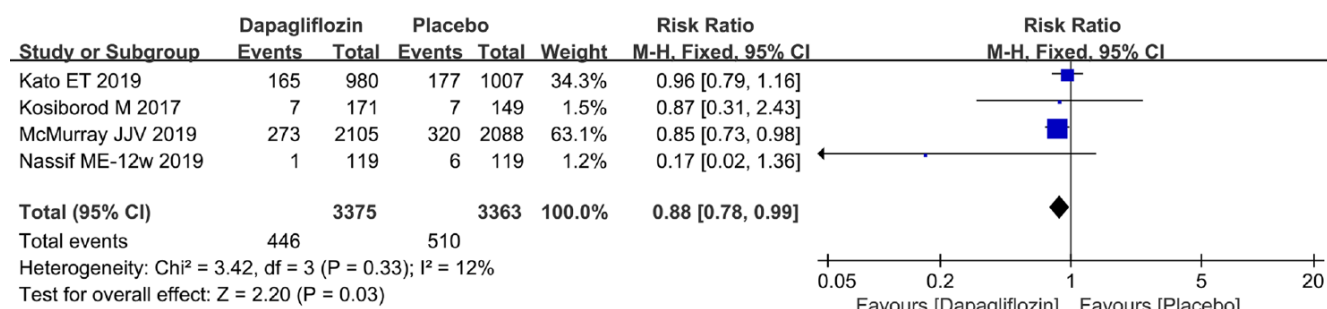
Rysunek 2. Forest plot dla metaanalizy współczynnika ryzyka dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca



Rysunek 3. Forest plot dla metaanalizy współczynnika ryzyka dla śmiertelności ze wszystkich przyczyn



Rysunek 4. Forest plot dla metaanalizy współczynnika ryzyka dla śmiertelności z powodów sercowo naczyniowych



Rysunek 5. Forest plot dla metaanalizy współczynnika ryzyka dla dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych

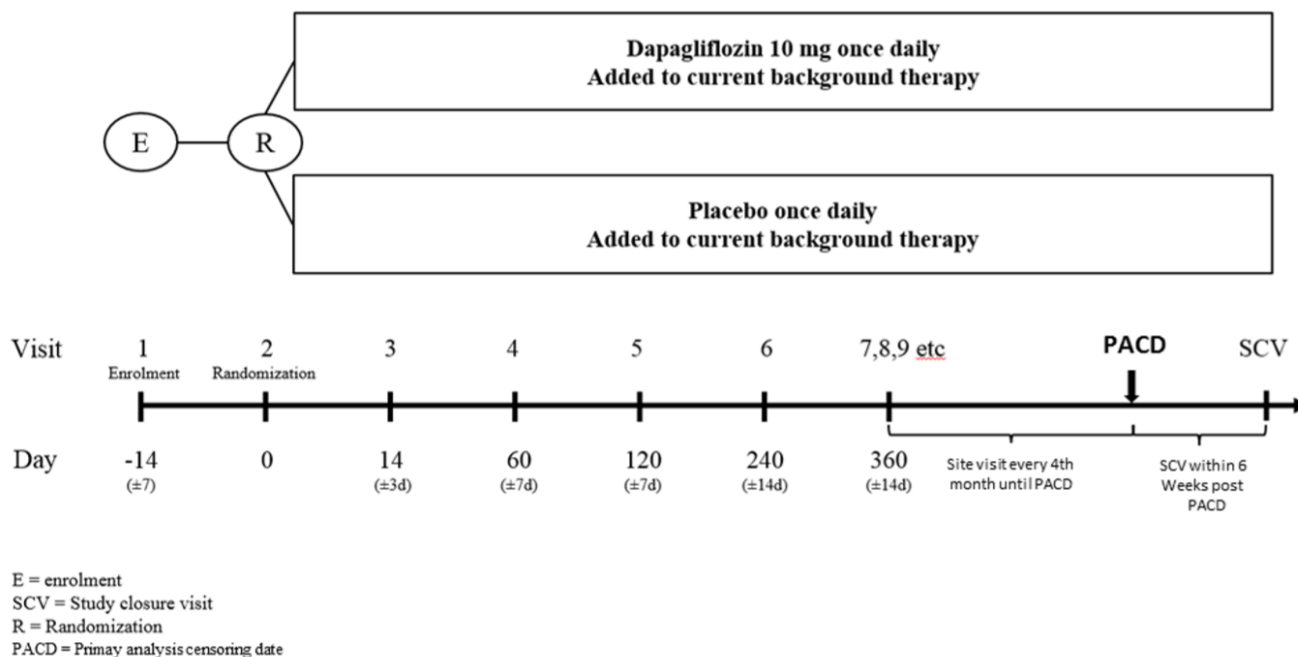
W zakresie bezpieczeństwa, metaanaliza trzech badań (w tym badanie DAPA-HF i DEFINE-HF) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania hipoglikemii, zmniejszenia objętości płynów i zaburzeń czynności nerek.

Badania pierwotne

Badanie DAPA-HF

Łącznie 4 744 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dapagliflozynę lub odpowiadającą jej placebo w 410 ośrodkach w 20 krajach.

Metodologia prowadzenia badania DAPA-HF została przedstawiona na poniższym wykresie wraz z ramami czasowymi obserwacji, planem wizyt, charakterystyką interwencji i grupy kontrolnej oraz planem analitycznym.



Rysunek 6. Metodologia badania DAPA-HF (plan statystyczny badania)

Charakterystyka pacjentów i terapie niewydolności serca były dobrze wyważone między grupami badanymi na początku badania. Podczas badania przesiewowego u 42% pacjentów w każdej z podgrup stwierdzono w wywiadzie podejrzenie cukrzycy typu 2, a dodatkowe 3% pacjentów w każdej grupie otrzymało nowe rozpoznanie cukrzycy.

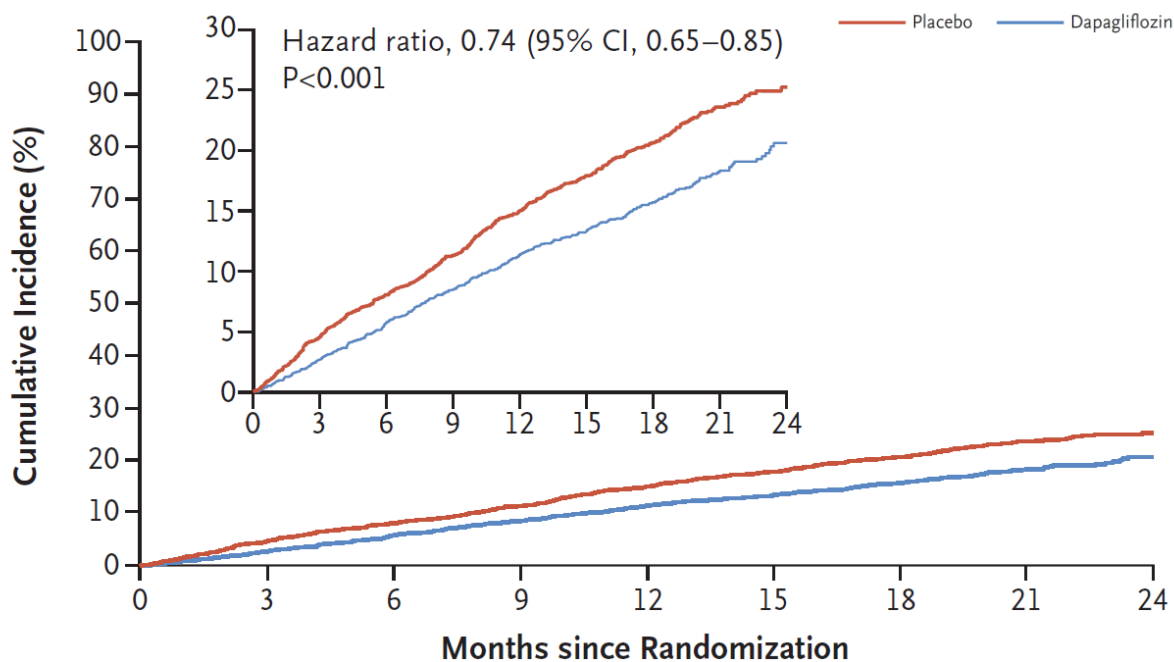
Charakterystyka wejściowa pacjentów: mediana wieku w grupie dapagliflozyny $66,2 \pm 11$ lat oraz $66,5 \pm 10,8$ roku w grupie placebo, odsetek kobiet w ramionach wyniósł odpowiednio 23,8% oraz 23,0%. Wskaźnik masy ciała wyniósł $28,2 \pm 6$ kg/m² w grupie interwencyjnej oraz $28,1 \pm 5,9$ kg/m². Przeważającą, stanowiącą ponad 70% rasą była rasa biała, drugim pod względem liczności odsetkiem była populacja azjatycka (ponad 23%). Ośrodki badawcze w niemal połowie zlokalizowane były w regionie europejskim. Podział pacjentów zgodnie z klasyfikacją NYHA: w większości określono jako klasa II (67,7% w grupie interwencyjnej oraz 67,4% w grupie kontrolnej), w klasie III znajdowała się około 1/3 część grup, najmniej liczną była grupa pacjentów w klasie IV (20 przypadków [0,8%] oraz 23 przypadki [1,0%] odpowiednio w grupach). Frakcja wyrzutowa lewej komory serca została określona na $31,2 \pm 6,7\%$ w grupie dapagliflozyny oraz na $30,9 \pm 6,9\%$ w grupie kontrolnej z placebo. Podstawowym powodem niewydolności serca wśród badanych pacjentów było niedokrwienie mięśnia sercowego (55,5% oraz 57,3%), nieznanne przyczyny niewydolności raportowano u 8,4% oraz 7,7% pacjentów odpowiednio w ramionach badania. Jeżeli chodzi o stosowanie różnych typów farmakoterapii wśród pacjentów w grupie interwencyjnej u 96% wykorzystano leczenie beta-blokerami, 93,4% stosowało leczenie diuretykami, u 71,5% MRA, 56,1% leczono ACEi, 28,4% ARB, do rzadziej stosowanych opcji terapeutycznych należało wykorzystanie naparstnicy (18,8%) oraz skojarzenia sakubitrylu z walsartanem (10,5%).

U 249 pacjentów odstawiono dapagliflozynę z przyczyn innych niż zgon, a placebo u 258 pacjentów (10,5% vs. 10,9%, $p = 0,71$). Podczas ostatniej oceny kontynuowano leczenie dzienną dawką 10 mg u 2 039 pacjentów (98,1%), 1 993 pacjentów (98,2%) otrzymywało równoważną dawkę placebo. Nieznany stan życiowy pacjenta na

koniec badania został stwierdzony u 2 pacjentów w grupie placebo, nie stwierdzono żadnego takiego przypadku w grupie interwencji.

Skuteczność leczenia (McMurray 2019)

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w postaci pogorszenia stanu niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta skutkująca wdrożeniem dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 386 pacjentów (16,3%) w grupie dapagliflozyny i u 502 pacjentów (21,2%) w grupie placebo. grupa (HR 0,74; 95% przedział ufności [CI] 0,65; 0,85; $p < 0,001$; interpretacja: zastosowanie dapagliflozyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o około 26% w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik można uznać za istotny statystycznie).

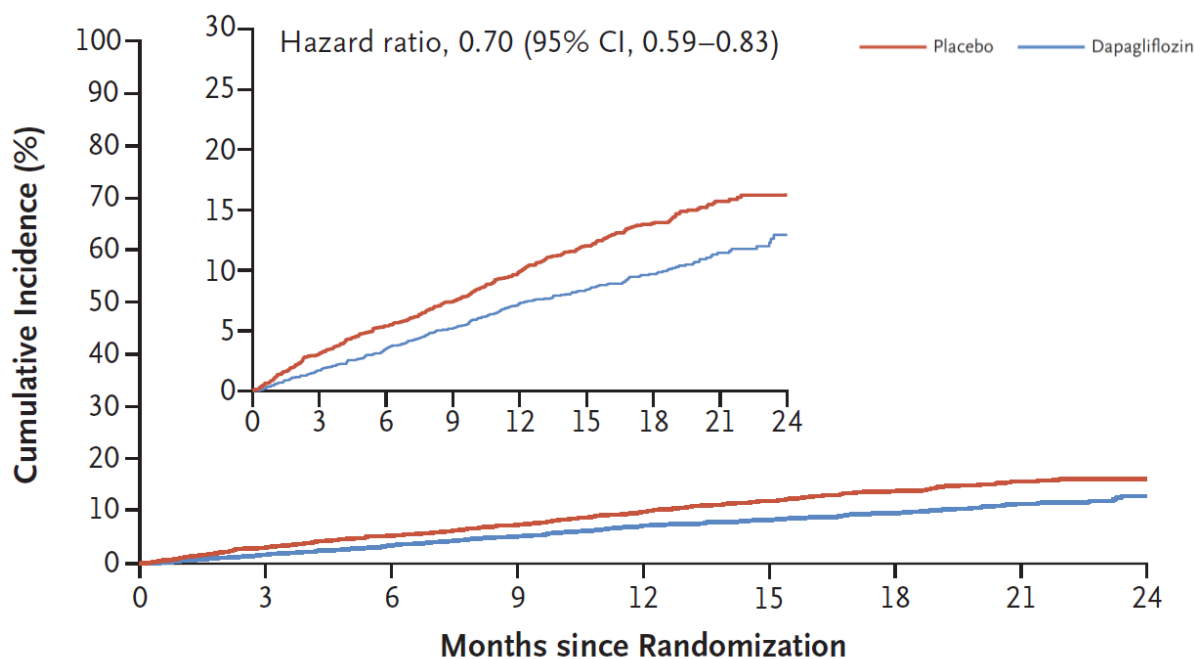


No. at Risk

Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

Rysunek 7. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu DAPA-HF

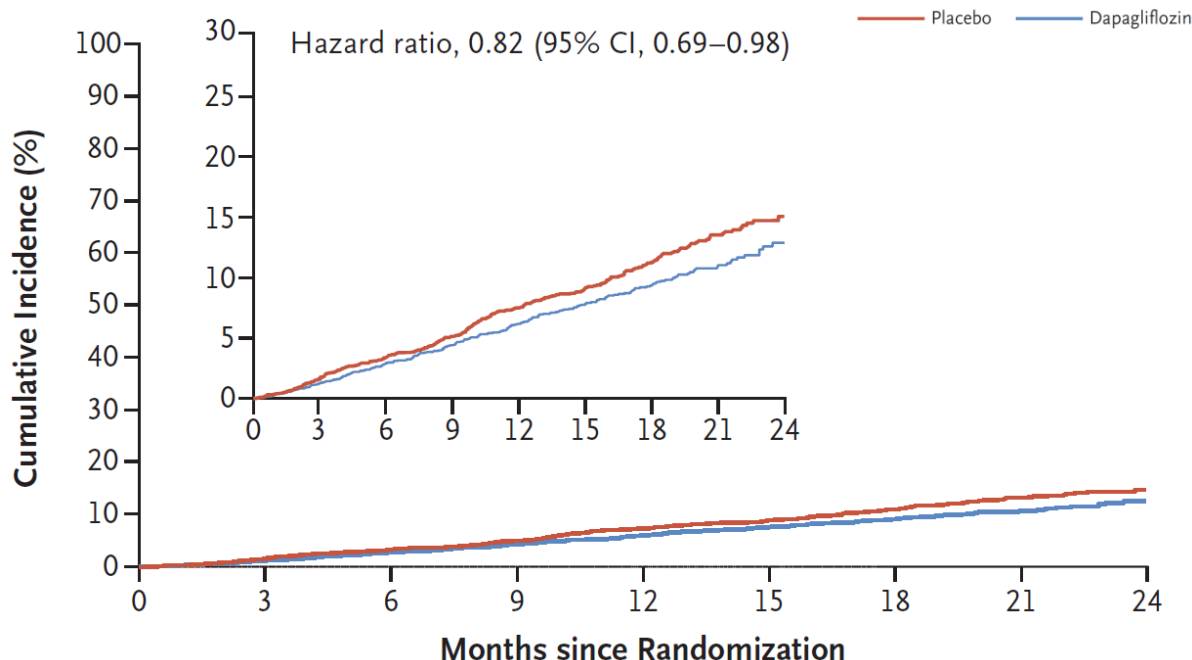
Wskaźniki oceny zdarzeń dla wszystkich trzech składowych złożonego punktu końcowego wskazują na korzyść zastosowania dapagliflozyny. Spośród pacjentów otrzymujących dapagliflozynę 231 (9,7%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca w porównaniu z 318 pacjentami (13,4%) otrzymującymi placebo (HR 0,70; 95% CI 0,59; 0,83; interpretacja: zastosowanie dapagliflozyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca o około 30% w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik można uznać za istotny statystycznie).

**No. at Risk**

Placebo	2371	2264	2168	2082	1924	1483	1101	596	212
Dapagliflozin	2373	2306	2223	2153	2007	1563	1147	613	210

Rysunek 8. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca wśród pacjentów w badaniu DAPA-HF

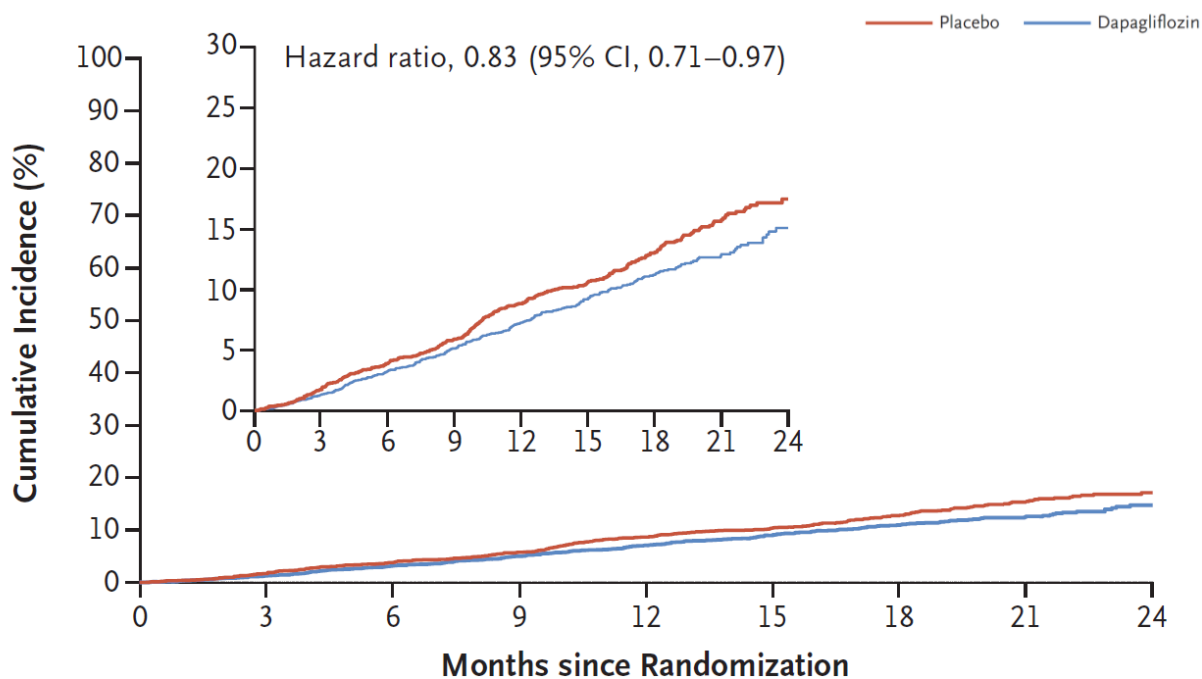
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 227 pacjentów (9,6%) otrzymujących dapagliflozynę i 273 (11,5%), którzy otrzymywał placebo (HR 0,82; 95% CI 0,69; 0,98; interpretacja: zastosowanie dapagliflozyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o około 18% w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik można uznać za istotny statystycznie).

**No. at Risk**

Placebo	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234
Dapagliflozin	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232

Rysunek 9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów w badaniu DAPA-HF

W okresie trwania badania liczba pacjentów, którzy musieli być leczeni dapagliflozyną, aby zapobiec jednemu pierwszorzędownemu punktowi końcowemu wynosiła 21 (95% CI, 15; 38). W sumie 276 pacjentów (11,6%) w grupie dapagliflozyny i 329 pacjentów (13,9%) w grupie placebo zmarło z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,83; 95% CI, 0,71; 0,97; interpretacja: zastosowanie dapagliflozyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o około 17% w porównaniu z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik można uznać za istotny statystycznie).



No. at Risk

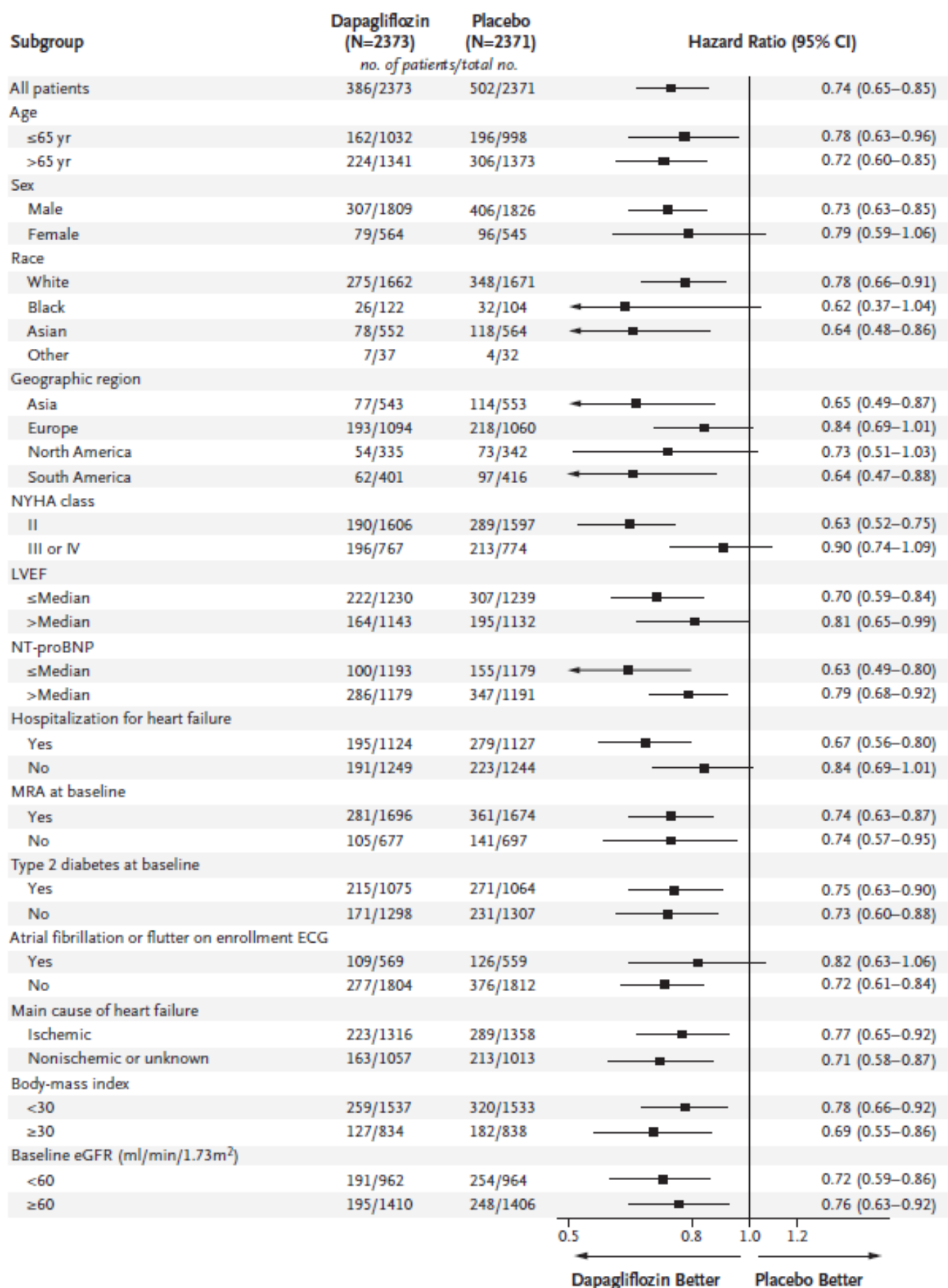
Placebo	2371	2330	2279	2231	2092	1638	1221	665	235
Dapagliflozin	2373	2342	2296	2251	2130	1666	1243	672	233

Rysunek 10. Zgon z jakichkolwiek przyczyn wśród pacjentów w badaniu DAPA-HF

Częstość wtórnego złożonego wyniku hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była mniejsza w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (HR 0,75; 95% CI 0,65; 0,85; $p < 0,001$). W grupie otrzymującej dapagliflozynę odnotowano łącznie 567 pierwszych i nawracających zdarzeń (340 hospitalizacji z powodu niewydolności serca i 227 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u 382 pacjentów), a łącznie 742 (469 hospitalizacji z powodu niewydolności serca i 273 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u 495 pacjentów) w grupie placebo, co dało współczynnik częstości wynoszący 0,75 (95% CI, 0,65; 0,88; $p < 0,001$).

Wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowny punkt końcowy był na ogół spójny we wcześniej określonych podgrupach, w tym u pacjentów bez cukrzycy na początku badania, chociaż wydaje się, że pacjenci w III lub IV klasie czynnościowej NYHA odnosili mniejsze korzyści niż pacjenci w klasie II. Duże rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść dla dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie oraz efekt skuteczności jest większy. Ponadto znaczenie wydają się mieć również: płeć, objętość frakcji wyrzutowej, przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz obecność migotania lub trzepotania przedsionków w zapisie EKG.

Wyniki w subgrupach zostały przedstawione na poniższym wykresie, analiza przeprowadzona wyłącznie dla pierwszorzędownego punktu końcowego.



Rysunek 11. Pierwszorzędowy punkt końcowy według wstępnie określonej podgrupy

W analizie podgrup post hoc obejmującej pacjentów przyjmujących skojarzenie sakubitrylu – walsartanu na początku badania, współczynnik ryzyka dla porównania dapagliflozyny i placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego wyniósł 0,75 (95% CI 0,50; 1,13; *interpretacja: zastosowanie dapagliflozyny przy jednoczesnym stosowaniu skojarzenia sakubitrylu z walsartanem wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca o około 25% w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo przy jednoczesnym stosowaniu wymienionego skojarzenia, zważywszy na przedział ufności wynik nie jest istotny statystycznie*) w porównaniu z 0,74 (95% CI, 0,65; 0,86) wśród osób nie stosujących sakubitrylu i walsartanu (*interpretacja: zastosowanie dapagliflozyny w grupie pacjentów nie stosujących skojarzenia sakubitrylu z walsartanem wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca o około 26% w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo i nie stosujących wymienionego skojarzenia, zważywszy na przedział ufności wynik jest istotny statystycznie*).

Jakość życia (Kosiborod 2020)

Ocenę jakości życia przeprowadzono dla grupy 4 443 pacjentów (93,7% populacji całkowitej) w oparciu o kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ³). To kwestionariusz 23-domenowy, przeznaczony do samodzielnego wypełnienia, jest narzędziem specyficznym dla danej choroby. W kwestionariuszu określa się ilościowo objawy (częstotliwość, ciężkość i zmiana w ostatnim czasie), sprawność fizyczną, jakość życia i funkcje społeczne w ciągu ostatnich 2 tygodni. W KCCQ całkowita punktacja objawów (TSS) określa ilościowo częstość i nasilenie objawów, a sumaryczny wynik kliniczny (CSS) obejmuje funkcje fizyczne i domeny objawów. Ogólny sumaryczny wynik (OSS) jest wyprowadzany z całkowitego wyniku TSS, CSS, sprawności fizycznej, jakości życia i funkcji społeczne. Dla każdej domeny ważność, odtwarzalność, responsywność i możliwość interpretacji zostały ustalone niezależnie. Wyniki są przekształcane w zakres od 0 do 100, w którym wyższe wyniki odzwierciedlają lepszy stan zdrowia.

4 141 pacjentów (89,7% pacjentów, którzy przeżyli) miało ocenę KCCQ po 4 miesiącach (u 130 pacjentów brak danych KCCQ spowodowany był śmiercią, u 473 z przyczyn innych niż zgon); 3 955 (88,3% pacjentów, którzy przeżyli) miało KCCQ ocenione po 8 miesiącach (odpowiednio 257 i 532 braków danych). Odsetki pacjentów z brakującymi wartościami KCCQ były podobne w grupach dapagliflozyny i placebo po 4 i 8 miesiącach (odpowiednio 89,9% vs 89,6%; i 88,7% vs 87,6%).

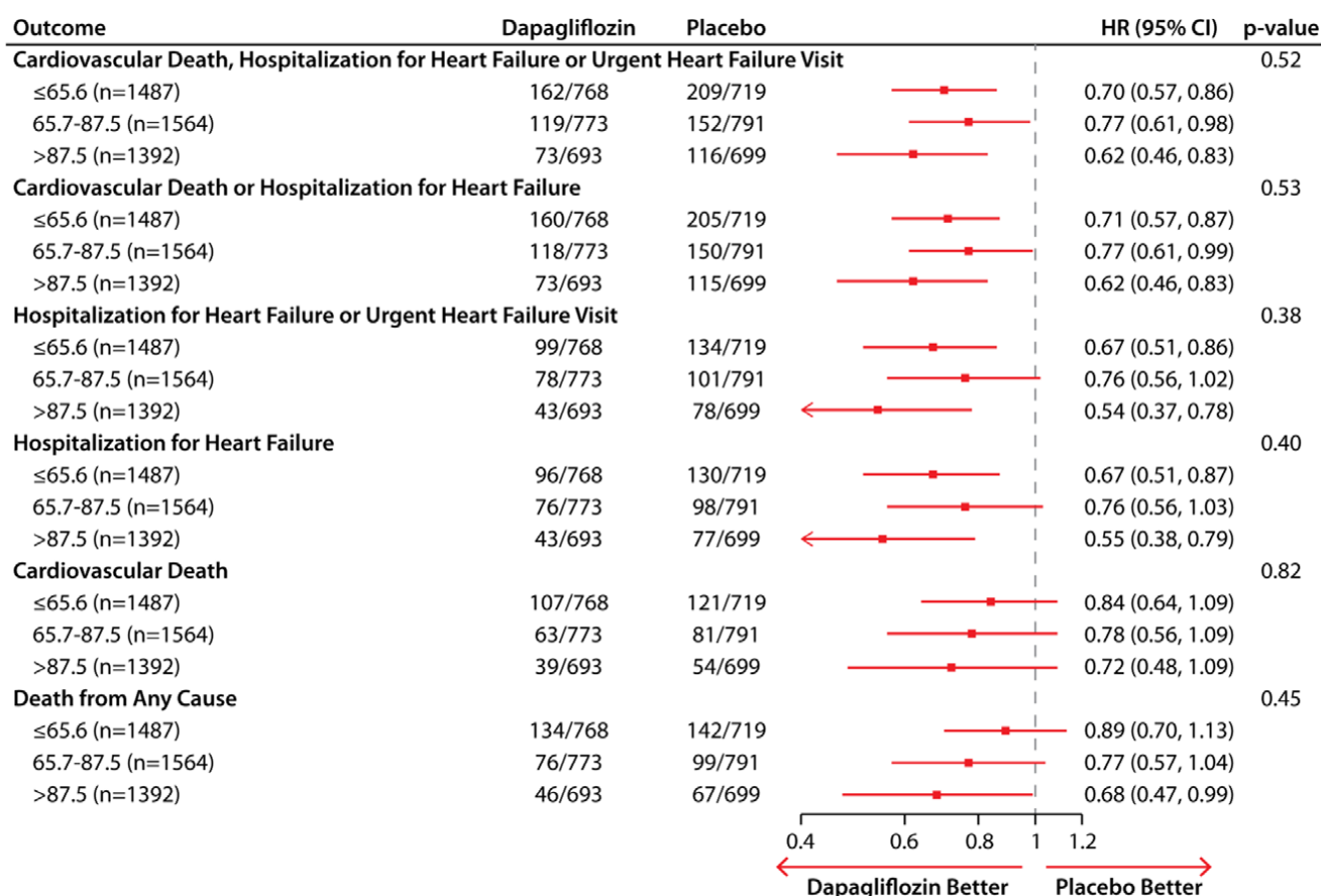
Mediana KCCQ-TSS wyniosła 77,1 (IQR 58,3–91,7). W porównaniu z uczestnikami z wyższymi wynikami KCCQ-TSS na początku badania, ci z niższymi wynikami byli młodszy, częściej byli kobietami, rasy białej i pochodzili z ośrodków zlokalizowanych w Europie i obu Amerykach, mieli wyższy wskaźnik masy ciała, niższy szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, zdiagnozowani w III / IV klasie NYHA oraz mieli cukrzycę typu 2 i migotanie przedsionków.

Zastosowanie dapagliflozyny związane było ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w całym zakresie KCCQ-TSS, bez dowodów na niejednorodność efektu leczenia oraz z pacjentami doświadczającymi statystycznie istotnej korzyści.

Wyniki zostały przedstawione na poniższym wykresie.

³ Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1245-55. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3. PMID: 10758967.

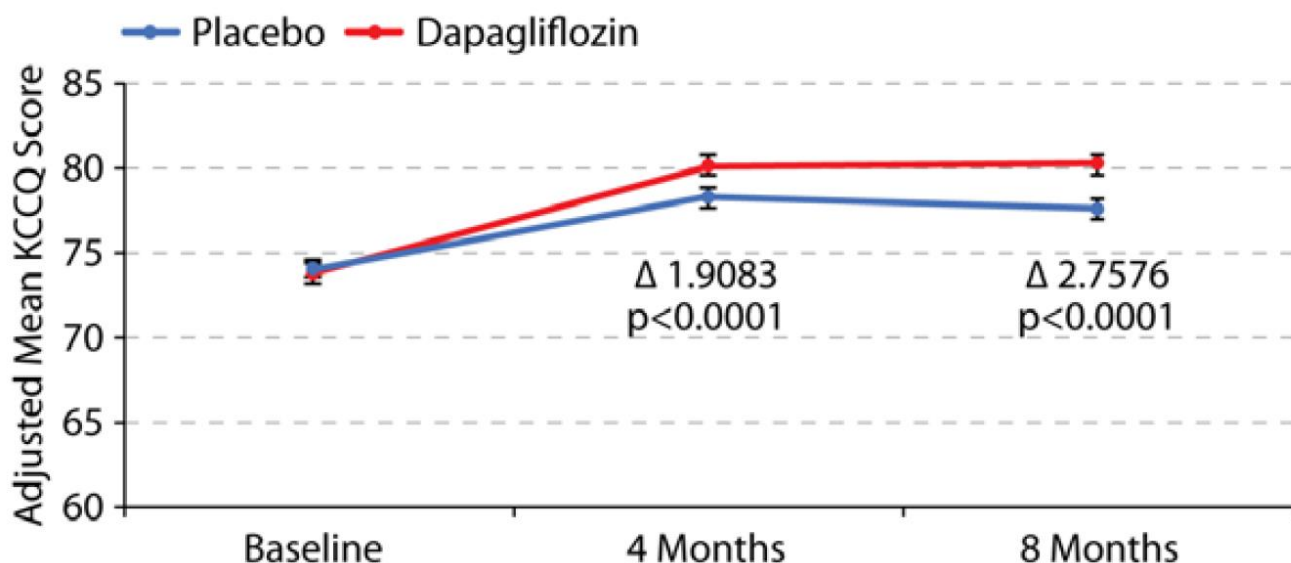
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00531-3)



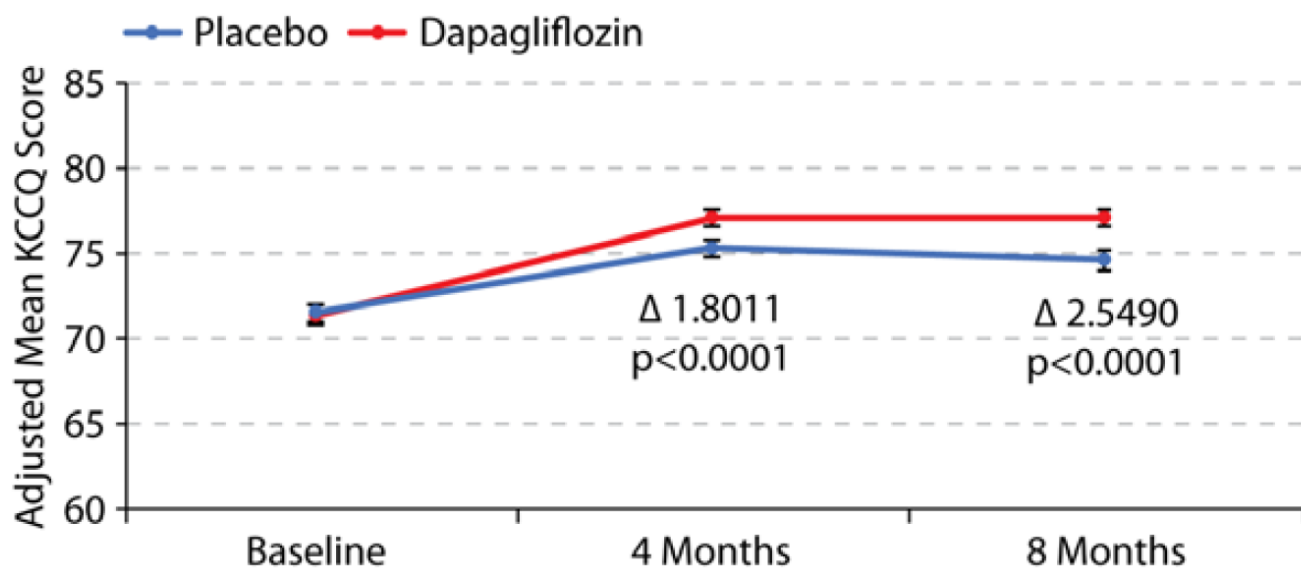
Rysunek 12. Wpływ dapagliflozyny w porównaniu z placebo na zdarzenia kliniczne w tercylach KCCQ-TSS na początku badania

Pacjenci leczeni dapagliflozyną wykazywali poprawę średnich wartości KCCQ-TSS, CSS i OSS po 4 miesiącach (odpowiednio 1,9, 1,8 i 1,7 punktu więcej niż placebo; $p < 0,0001$ dla wszystkich). Te różnice między dapagliflozyną i placebo były z czasem zwiększane, przy czym odpowiadające średnie różnice po 8 miesiącach były o 2,8, 2,5 i 2,3 punktu większe na korzyść dapagliflozyny w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$ dla wszystkich).

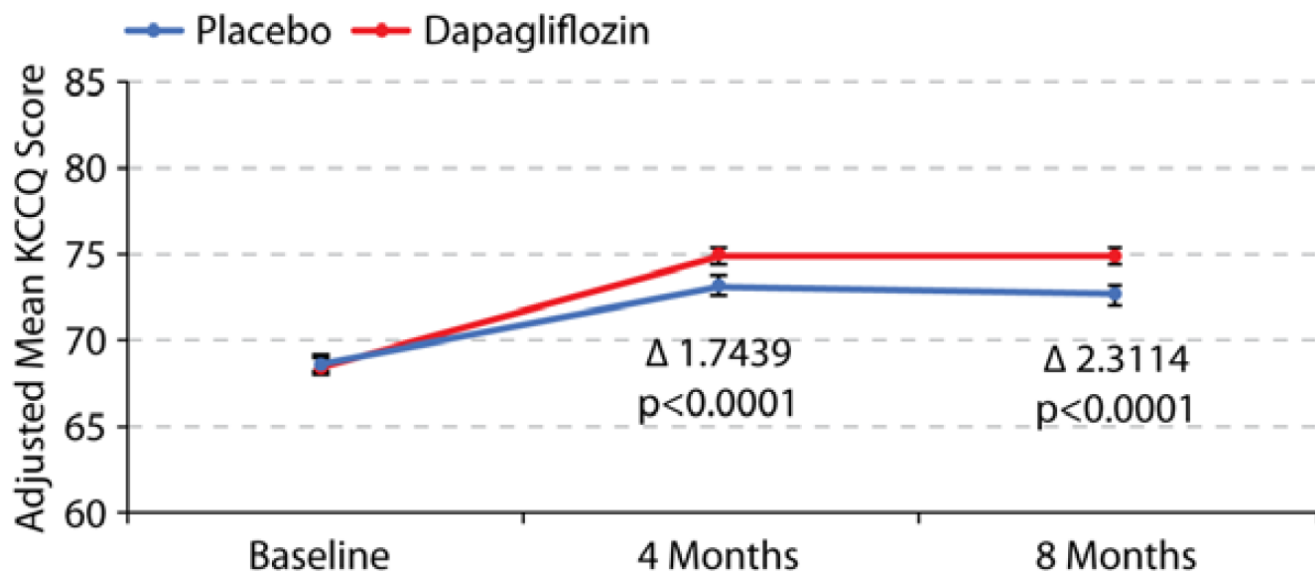
Wyniki dla poszczególnych wartości kwestionariusza zostały przedstawione na poniższych wykresach.



Rysunek 13. Wynik KCCQ-TSS dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo



Rysunek 14. Wynik KCCQ-CSS dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo



Rysunek 15. Wynik KCCQ-OSS dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Łącznie 8 pacjentów (5 w grupie dapagliflozyny i 3 w grupie placebo) zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie otrzymywali oni dapagliflozyny ani placebo.

Poważne zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi wystąpiły u 29 pacjentów (1,2%) w grupie dapagliflozyny i u 40 pacjentów (1,7%) w grupie placebo ($p = 0,23$). Ciężkie nerkowe zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38 pacjentów (1,6%) w grupie dapagliflozyny i u 65 pacjentów (2,7%) w grupie placebo ($p = 0,009$).

Działania niepożądane rzadko prowadziły do przerwania leczenia. W grupie otrzymującej dapagliflozynę nie było zauważalnego przekroczenia częstości występowania żadnego zdarzenia niepożądanego.

Wyjątki w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczyły:

- niewydolności serca
istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,71 [95%CI: 0,60; 0,85], p=0,0001; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,0001; NNH18,2 mies.=na),
- częstoskurczu komorowego
istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,62 [95%CI: 0,40; 0,96], p=0,03; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,001], p=0,003; NNH18,2 mies.=na),
- ostrego uszkodzenia nerek
istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA (OR=0,50 [95%CI: 0,30; 0,82], p=0,006; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,005; NNH18,2 mies.=na).

Pozostałe wyniki analizy bezpieczeństwa zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu DAPA-HF

Punkt końcowy	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 368) n (%)	PLC (N=2 368) n (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	111 (4,7)	116 (4,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki	284 (12,0)	349 (14,7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	43 (1,8)	25 (1,1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	244 (10,3)	198 (8,4)
Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	227 (9,6)	250 (10,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia prowadzące do zgonu)	846 (35,7)	951 (40,2)
Cukrzycowa kwasica ketonowa (określona lub prawdopodobna)	3 (0,1)	0
Zdarzenie hipoglikemiczne	4 (0,2)	4 (0,2)
Zmniejszenie objętości płynów (zdarzenie lub objawy)	170 (7,2)	153 (6,5)
Złamania	48 (2,0)	47 (2,0)
Zdarzenia nerkowe	141 (6,0)	158 (6,7)
Amputacje	11 (0,5)	11 (0,5)
Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	286 (12,1)	333 (14,1)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia prowadzące do zgonu)	895 (37,8)	994 (42,0)

Punkt końcowy	Badanie DAPA-HF	
	DAPA (N=2 368) n (%)	PLC (N=2 368) n (%)
Cukrzycowa kwasica ketonowa (określona lub prawdopodobna)	3 (0,1)	0
Zdarzenie hipoglikemiczne	4 (0,2)	4 (0,2)
Zmniejszenie objętości płynów (zdarzenie lub objawy)	178 (7,5)	162 (6,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów	29 (1,2)	40 (1,7)
Złamania	49 (2,1)	50 (2,1)
Zdarzenia nerkowe	153 (6,5)	170 (7,2)
Ciężkie zdarzenia nerkowe	38 (1,6)	65 (2,7)
Amputacje	13 (0,5)	12 (0,5)

4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

DECLARE TIMI 58

Badanie DECLARE-TIMI 58 jest badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym w dużej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo (Wiviott 2018).

Pierwszorzędowymi punktami końcowym badania DECLARE-TIMI 58 były (Wiviott 2018):

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

Do badania włączono 17 160, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N=8 582) oraz placebo (N=8 578) (Wiviott 2018).

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

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

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

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

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

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

DEFINE-HF

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

W badaniu DEFINE-HF analizowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFORM

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

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

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

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

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

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

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

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

Wybrane informacje na podstawie ChPL Forxiga

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
 - celuloza mikrokrystaliczna (E460i), laktoza, krospowidon (E1202), krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian
 - alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogl 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172)

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa:

W badaniu skutków sercowo-naczyniowych leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR \geq 30ml/min/1,73 m². Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Leczenie niewydolności serca

Doświadczenie ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30ml/min) jest ograniczone. U pacjentów leczonych dapagliflozyną zarówno z powodu niewydolności serca, jak i cukrzycy typu 2 należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy, jeśli wartość GFR będzie utrzymywać się poniżej 45 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub)hipotensji

W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2(patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa

się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów.

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp. Badanie moczu Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.2.4.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

Dnia 18.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Odnaleziono 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa. Pozostałe odnalezione komunikaty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa omówionym w ChPL Forxiga.

URPL

Wskazano, iż stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może powodować ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera. Należy pouczyć pacjentów, którzy stosują wyżej wymienione inhibitory, o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia nasilonego bólu, tkliwości, rumienia lub obrzęku w okolicy narządów płciowych lub krocza w połączeniu z gorączką i złym samopoczuciem. W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie inhibitora SGLT-2 oraz niezwłocznie rozpocząć leczenie.

Źródło: URPL 01/2019

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności 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 (MRA).

Dapagliflozynę dodaną do dotychczasowego leczenia porównano z kontynuacją dotychczasowego leczenia (DAPA + SoC vs. PLA + SoC). Wnioskodawca przedstawił model Markowa

Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność terapii na podstawie badania DAPA-HF.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty dapagliflozyny, leczenia standardowego, koszty współwystępowania cukrzycy, zdarzeń sercowo-naczyniowych i leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty terapii standardowej (SoC) uznano za nieróżniące.

Użyteczności stanów zdrowia

Za DAPA-HF w analizie podstawowej.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej

Parametr (na pacjenta)	DAPA + SoC	PLC + SoC
Perspektywa NFZ		
Koszt DAPA [zł]	■	■
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [zł/QALY]	■	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt DAPA [zł]	■	■
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [zł/QALY]	■	

Oszacowany ICUR wyniósł 14 tys. z perspektywy NFZ

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted] Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [redacted]

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości leku nad aktualnie refundowanymi komparatorem, rozumianym jako SoC.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną. W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia związane z wyborem komparatora (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

⁴ 155 514 zł

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia związane z wyborem komparatora (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*), różnicami pomiędzy polską praktyką kliniczną [redacted] i SoC w badaniu DAPA-HF (patrz rozdział 4.1.5 *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*). [redacted]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, w tym porównanie modelowania z wynikami badania DAPA-HF. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wyniki modelowania i badania klinicznego wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne. Nie odnaleziono badań pozwalających na walidację zewnętrzną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł cztery inne analizy ekonomiczne: Krittayaphong 2020, McEwan 2020, Savira 2020 i Yao 2020. Wnioskodawca stwierdza, że we wszystkich analizach zastosowano model Markowa oraz że we wszystkich analizach stwierdzono użyteczność kosztową dapagliflozyny.

W opinii analityków Agencji porównanie wyników jest znacznie utrudnione ze względu na różnice w analizowanych populacjach, stosowanych standardach terapeutycznych oraz założeniach modeli. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki porównania z innymi krajami europejskimi (McEwan 2020) wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

Odnaleziona analiza NICE 2021 bazuje na tym samym modelu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Według Wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 4-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2021 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest przewidywane osiągnięcie zakładanych udziałów w rynku w trzecim roku od podjęcia decyzji refundacyjnej.

Obliczenia zostały wykonane dla 3,5-letniego okresu.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:



Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia nie jest refundowana. Przyjęto założenie, że we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia jest refundowana; wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Forxiga skutkować będzie stopniowym zmniejszeniem kosztów związanych z niewydolnością serca wynikających z redukcji ich liczby; brak możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym oraz stopniowe rozpoczynanie leczenia (miesięczne okresy).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Tabela 19. Założenia wykorzystane do oszacowania populacji docelowej

Parametr	Wartość (%)
obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) \leq 40%,	59,0
klasa NYHA II-IV	
eGFR <30 ml/min/1,73 m ²	
pacjenci dotychczas leczeni ACEi/ARB	94,0
pacjenci dotychczas leczeni beta-blokerami	96,0

Parametr	Wartość (%)
chorzy z utrzymującymi się objawami pomimo leczenia	■
chorzy skłonni ponieść dodatkowe koszty leku	■
wykluczenie chorych leczonych DAPA z powodu cukrzycy typu 2	2,7
compliance	■

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, została oszacowana w oparciu o udział w rynku dapagliflozyny oraz o stopniowe włączanie pacjentów do leczenia w kolejnych miesiącach.

Tabela 20. Włączanie pacjentów do leczenia (miesiące)

Rok 1.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	14,4%	8,3%	10,3%	11,1%	12,2%	11,9%	10,6%	6,8%	6,4%	3,1%	1,9%	2,9%
Rok 2.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	14,4%	8,3%	10,3%	11,1%	12,2%	11,9%	10,6%	6,8%	6,4%	3,1%	1,9%	2,9%

Liczebność populacji włączanej do leczenia w pierwszym roku, różni się od liczebności populacji włączanej do leczenia w drugim roku.



Uwzględnione kategorie kosztów są tożsame z przyjętymi w AE (5.1.2. Dane wejściowe do modelu)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	603 364			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok*	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				
Scenariusz nowy				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				
Koszty inkrementalne				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				

* Pierwszy okres refundacji od lipca 2021 do końca grudnia 2021. Kolejne lata obejmują okresy styczeń – grudzień.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa wnioskodawcy, perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna			
	I rok*	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna			
	I rok*	II rok	III rok	IV rok
Razem				
Scenariusz nowy				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				
Koszty inkrementalne				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				

* Pierwszy okres refundacji od lipca 2021 do końca grudnia 2021. Kolejne lata obejmują okresy styczeń – grudzień.

** koszty zmniejszone, wynikające z redukcji liczby zdarzeń naczyniowo-sercowych.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie z perspektywy NFZ ze [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały [redacted]. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza minimalna i maksymalna (perspektywa NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok*	II rok	III rok	IV rok
Wariant minimalny				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				
Wariant maksymalny				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				

* Pierwszy okres refundacji od lipca 2021 do końca grudnia 2021. Kolejne lata obejmują okresy styczeń – grudzień.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza minimalna i maksymalna (perspektywa wspólna)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Wariant minimalny				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				
Wariant maksymalny				
Koszty pozostałe				
Koszt DAPA				
Razem				

* Pierwszy okres refundacji od lipca 2021 do końca grudnia 2021. Kolejne lata obejmują okresy styczeń – grudzień.

Tabela 26.

Kategoria kosztów	Koszty inkrementalne				
	Rozpowszechnienie Forxiga w kolejnych latach (%)	I rok*	II rok	III rok	IV rok
Perspektywa NFZ					
wariant minimalny					
wariant podstawowy					
wariant maksymalny					
Perspektywa wspólna					
wariant minimalny					
wariant podstawowy					
wariant maksymalny					

* Pierwszy okres refundacji od lipca 2021 do końca grudnia 2021. Kolejne lata obejmują okresy styczeń – grudzień.

Wariant minimalny i maksymalny oszacowano na podstawie przyjęcia alternatywnych wartości rozpowszechnienia produktu leczniczego Forxiga w kolejnych latach refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 4-letni horyzont.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Określona roczna wielkość dostaw, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, jest niewystarczająca dla obu prezentacji leku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W analizie wrażliwości przesłanej przez wnioskodawcę nie uwzględniono części czynników wykorzystanych do oszacowania docelowej liczby pacjentolat mających istotny wpływ na wynik analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Część parametrów wykorzystanych przez Wnioskodawcę do oszacowania populacji docelowej może budzić wątpliwości. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących

na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań. Ponadto parametr nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

W związku z tym istnieje ryzyko, że wnioskowany produkt leczniczy Forxiga po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej w ocenianym wskazaniu będzie stosowany w szerszej, niż przedstawiona w analizach, populacji. W analizie wrażliwości nie został przetestowany także odsetka pacjentów z utrzymującymi się objawami pomimo leczenia, co wiąże się z niepewnością oszacowań.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- udział poszczególnych opakowań dapagliflozyny w rynku,
- liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W analizie wrażliwości nie zostały przetestowane parametry wpływające istotnie na populację docelową. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu leczenia raka nerki - III linia leczenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Forxiga, dapagliflozin, heart failure (lub inna w zależności od wersji językowej).

Odnaleziono jedną rekomendację NICE 2021 (postępowanie w toku). Wstępnie zalecono stosowanie dapagliflozyny w ramach NHS. Najbardziej prawdopodobne ICER dla dapagliflozyny w porównaniu ze wszystkimi odpowiednimi komparatorami mieści się w tym, co NICE uważa za dopuszczalne.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla Forxiga (dapagliflozyna)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2021	<p><u>Brak ostatecznej decyzji agencji, nie ustalono daty publikacji</u></p> <p>W ramach NHS zaleca się stosowanie dapagliflozyny</p> <p>Komitet zgodził się, że najbardziej prawdopodobne ICER dla dapagliflozyny w porównaniu ze wszystkimi odpowiednimi komparatorami mieści się w tym, co NICE uważa za dopuszczalne. W związku z czym zaleca się dodanie dapagliflozyny do rutynowej praktyki jako opcję leczenia objawowej przewlekłej HFrEF jako do osób, które już otrzymują standardową opiekę opartą na inhibitorach ACE lub ARB lub sakubitril/walsartan.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozyna jest zalecana jako opcja w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych, tylko jeśli jest stosowana jako dodatek do zoptymalizowanej opieki standardowej. • Leczenie objawowej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową dapagliflozyny należy rozpocząć pod nadzorem specjalisty niewydolności serca. Monitorowanie powinno być wykonywane przez najbardziej odpowiedniego pracownika służby zdrowia. • Celem tych zaleceń nie jest wpływ na leczenie dapagliflozyną, które rozpoczęto w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby poddawane leczeniu poza tymi zaleceniami mogą kontynuować leczenie bez zmian w ustaleniach dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, do czasu, gdy oni i ich lekarz NHS uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17 grudnia 2020 r., znaki PLR.4500.1309.2020, PLR.4500.1310.2020 (data wpływu do AOTMiT 17.12.2020 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884,
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853,

we wskazaniu:

- przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11 stycznia 2021 r., znak OT.4330.21.2020.KD.9, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.01.2021 r.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

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-miesięcznie 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 i przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

W HFrEF roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia oraz placebo (jeśli wskazane antagonistów receptora mineralokortykoidów). Analitycy są zgodni z argumentacją przedstawioną przez wnioskodawcę, że leczenie skojarzeniem sakubitrylu z walsartanem nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji z uwagi na brak refundacji w naszych warunkach.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest kwestią dyskusyjną dla części populacji docelowej z odpowiednią diagnozą w badaniu EKG iwabradyna jest komparatorem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy wnioskodawcy zostały włączone 2 opracowania wtórne (Aimo 2020 i Zheng 2020), opisane w 2 publikacjach, których głównym celem była ocena skuteczności leku sakubitryl/walsartan, leku vericiguat i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz kompleksowa ocena działania dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca niezależnie od braku lub obecności cukrzycy typu 2.

Rdzeń analizy klinicznej stanowi jedno badanie RCT DAPA-HF. W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 3 badania: DECLARE-TIMI 58, DEFINE-HF i REFORM. Łącznie 4 744 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dapagliflozynę lub odpowiadające jej placebo w 410 ośrodkach w 20 krajach.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w postaci pogorszenia stanu niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta skutkująca wdrożeniem dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 386 pacjentów (16,3%) w grupie dapagliflozyny i u 502 pacjentów (21,2%) w grupie placebo. grupa (HR 0,74). Wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowy punkt końcowy był na ogół spójny we wcześniej określonych podgrupach, w tym u pacjentów bez cukrzycy na początku badania, chociaż wydaje się, że pacjenci w III lub IV klasie czynnościowej NYHA odnosili mniejsze korzyści niż pacjenci w klasie II. Duże rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść dla dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie oraz efekt skuteczności jest większy. Ponadto znaczenie wydają się mieć również: płeć, objętość frakcji wyrzutowej, przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz obecność migotania lub trzepotania przedsionków w zapisie EKG. Pacjenci leczeni dapagliflozyną wykazywali poprawę średnich wartości KCCQ-TSS, CSS i OSS po 4 miesiącach (odpowiednio 1,9, 1,8 i 1,7 punktu więcej niż placebo; $p < 0,0001$ dla wszystkich). Te różnice między dapagliflozyną i placebo były z czasem zwiększane, przy czym odpowiadające średnie różnice po 8 miesiącach były o 2,8, 2,5 i 2,3 punktu większe na korzyść dapagliflozyny w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$ dla wszystkich).

Łącznie 8 pacjentów (5 w grupie dapagliflozyny i 3 w grupie placebo) zostało wykluczonych z analiz bezpieczeństwa, ponieważ nie otrzymywali oni dapagliflozyny ani placebo. Poważne zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi wystąpiły u 29 pacjentów (1,2%) w grupie dapagliflozyny i u 40 pacjentów (1,7%) w grupie placebo ($p = 0,23$). Ciężkie nerkowe zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38 pacjentów (1,6%) w grupie dapagliflozyny i u 65 pacjentów (2,7%) w grupie placebo ($p = 0,009$).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności 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 (MRA).

Dapagliflozynę dodaną do dotychczasowego leczenia porównano z kontynuacją dotychczasowego leczenia (DAPA + SoC vs. PLA + SoC). Wnioskodawca przedstawił model Markowa

Analiza użyteczności

kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Oszacowany ICUR wyniósł 14 tys. z perspektywy NFZ

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ i pacjenta) Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ +

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości leku nad aktualnie refundowanymi komparatorem, rozumianym jako SoC.

Przedstawiono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia związane z wyborem komparatora, różnicami pomiędzy polską praktyką kliniczną i SoC w badaniu DAPA-HF.

⁵ 155 514 zł

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację NICE 2021 (postępowanie w toku). Wstępnie zalecono stosowanie dapagliflozyny w ramach NHS. Najbardziej prawdopodobne ICER dla dapagliflozyny w porównaniu ze wszystkimi odpowiednimi komparatorami mieszczą się w tym, co NICE uważa za dopuszczalne.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Mając na uwadze dyskusję dotyczącą wyboru komparatora, przedstawione dane dotyczące analizy skuteczności klinicznej (projekt badań klinicznych), pozycję substancji czynnych w wytycznych praktyki klinicznej oraz analizę weryfikacji wskazania refundacyjnego dla iwabradyny względem analizowanego wskazania dla dapagliflozyny można uznać, że dla części populacji docelowej z odpowiednią diagnozą w badaniu EKG iwabradyna jest komparatorem dla dapagliflozyny. Nie zostało to zgłoszone wnioskodawcy w ramach wezwania do uzupełnienia analiz niespełniających wymagań minimalnych, ponieważ zgodnie z zapisem rozporządzenia § 4. ust. 3 pkt 1 przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W związku z czym nie jest to ewidentne stwierdzenie niezgodności analiz z rozporządzeniem.

Zgodnie z wnioskiem punkt odcięcia do kwalifikacji pacjentów dotyczący stopnia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca wynosi 40%, z kolei pacjenci włączeni do badania DAPA-HF mieli średnio niższą frakcję wyrzutową o około 10 punktów procentowych (31% zgodnie z danymi wejściowymi do modelu ekonomicznego), takie ograniczenie nie zostało wpisane w ChPL, nie znajduje się również odniesień w wytycznych praktyki klinicznej, które wskazywałyby na procent zakładany przez wnioskodawcę, przez co zapis ten jest dyskusyjny, ekstrapolacja wyników badania przeprowadzonego w gruncie rzeczy na populacji o odmiennej charakterystyce.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aimo 2020** Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C, Emdin M, Georgiopoulos G. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2020 Oct 19. doi: 10.1007/s10557-020-07099-2. Epub ahead of print. PMID: 33074526
- Zheng 2020** Zheng XD, Qu Q, Jiang XY, Wang ZY, Tang C, Sun JY. Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Events, Death, and Safety Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Oct 1. doi: 10.1007/s40256-020-00441-x. Epub ahead of print. PMID: 33001355
- Kato 2019** Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019 May 28;139(22):2528-2536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30882238.
- McMurray 2019** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bóhlohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
- Kosiborod 2020** Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjöstrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2020 Jan 14;141(2):90-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31736335; PMCID: PMC6964869.
- Wiviott 2018** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J.* 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29898853.
- DEFINE-HF** Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld J, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019 Oct 29;140(18):1463-1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31524498.
- REFORM** Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, Choy AMJ, Gandy S, George J, Khan F, Pearson ER, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020 Jun;43(6):1356-1359. doi: 10.2337/dc19-2187. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32245746; PMCID: PMC7245350.
- Singh JS, Fathi A, Vickneson K, Mordi I, Mohan M, Houston JG, Pearson ER, Struthers AD, Lang CC. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Jul 15;15:97. doi: 10.1186/s12933-016-0419-0. PMID: 27422625; PMCID: PMC4946228.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NICE 2021

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.

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.
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/EASD 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: 29.01.2021 r.]
PTK 2017	Nessler J. Windak 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
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: 29.01.2021 r.]
Inne	
MZ 2020	Analiza problemów zdrowotnych – Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca [dostęp: 21.01.2021 r.]
ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 3.02.2021 r.)