



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Jardiance (empagliflozyna)

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.21.2021

Data ukończenia: 30 grudnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.* 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (*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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACEI/ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
AE	analiza ekonomiczna
AF	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blockers)
ARNI	inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny (ang. angiotensin receptor-nepirylisin inhibitor)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRT	terapia resynchronizująca serca (ang. cardiac resynchronization therapy)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. cardio-vascular)
CZN	cena zbytu netto
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
eGFR	oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMPA	empagliflozyna
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HFA	Heart Failure Association
HFmrEF	niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD	wszczepiony kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter defibrillator)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (ang. 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 2021 r. poz. 974, 981)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricle ejection fraction)
LY	lata życia (ang. life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (z ang. N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide)
NYHA	skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PDC	wskaźnik proporcji pokrycia dni (ang. proportion of days covered)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
p-y	pacjento-lata (ang. patient-years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o 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. relative risk)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SGLT2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium-glucose co-transporter-2)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	optymalne leczenie standardowe (ang. Standard of Care)
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus)
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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	83
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	84
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	85
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	88
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	93
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	95
14.	Źródła.....	96
15.	Załączniki.....	99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3239.2021.2.JKR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509;
 - 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;
-

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

- W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1,
02-797 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.10.2021 r., znak PLR.4500.3239.2021.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 21.10.2021 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 2021 r., poz. 523, z późn zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.11.2021 r., znak OT.4230.21.2021.MPo.10. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021.
- Analiza kliniczna Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021.
- Analiza ekonomiczna Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF). [REDACTED], Kraków 2021.
- Analiza wpływu na budżet Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021.
- Analiza racjonalizacyjna Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021.
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych.

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 GTIN	Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509
Kod ATC	A10BK03
Substancja czynna	empagliflozyna
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.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozeria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.</p> <p>Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego.</p>

*Inne zarejestrowane dawki i wielkości opak.:

Jardiance, (empagliflozyna), 25 mg, tabletki powlekane, opakowania po 7/10/14/28/30/60/70/90/100 sztuk,

Jardiance, (empagliflozyna), 10 mg, tabletki powlekane, opakowania po 7/10/14/30/60/70/90/100 sztuk,

Źródło: ChPL Jardiance; EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/jardiance-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf [dostęp: 13.12.2021 r.]

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: 22.05.2014 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.02.2019 r. Wskazanie w leczeniu niewydolności serca zostało zatwierdzone decyzją Komisji dnia 17.06.2021 r.*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje. <u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane raporty dotyczące bezpieczeństwa

*https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jardiance-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 13.12.2021 r.]

Źródło: ChPL Jardiance

W podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla produktu leczniczego Jardiance, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono: powikłane zakażenie dróg moczowych, infekcja narządów płciowych, cukrzycowa kwasica ketonowa z nietypową prezentacją. Do potencjalnych zagrożeń, w przypadku których związek ze stosowanym lekiem jest możliwy, ale nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny zalicza się: rakotwórczość dróg moczowych, uszkodzenie wątroby, struktura kości, ryzyko amputacji, zapalenie trzustki.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jardiance we wskazaniu: w leczeniu niewydolności serca, nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Produkt leczniczy Jardiance był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Dodatkowo należy zaznaczyć, że Agencja oceniła zasadność wydania zgody na refundację produktu Forxiga (dapagliflozyna), który podobnie jak produkt Jardiance, należy do grupy leków – flozyny (inhibitory SGLT2). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga było węższe od wnioskowanego wskazania dla leku Jardiance, ze względu na ograniczenie dot. niepowodzenia terapii opartej na ACE-I/ARB (inhibitory konwertazy angiotensyny/ antagonisty receptora angiotensyny) i lekami z grupy beta adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistami receptora mineralokortykoidów. Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie leku Forxiga, natomiast Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją na proponowanych warunkach. Jednakże, Prezes uznał za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego niższy jednostkowy koszt terapii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotycząca leku Forxiga (dapagliflozyna)

Nr i data wydania	Stanowiska RP i/lub Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>we wskazaniu: 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, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne [REDAKOWANE] instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zawarciu umowy cenowo-wolumenowej.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Skuteczność kliniczna i użyteczność kosztowa uzasadniają refundację leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko związane z dużą i prawdopodobnie niedoszacowaną populacją chorych można ograniczyć za pomocą instrumentu dzielenia ryzyka w postaci umowy cenowo-wolumenowej.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r.**</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: 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 na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej oparte na jednym randomizowanym badaniu (DAPA-HF) przeprowadzonym w populacji pacjentów ze stwierdzoną, udokumentowaną objawową (NYHA II-IV) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HfrEF – ang. heart failure with reduced ejection fraction) od co najmniej 2 miesięcy, leczoną farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano.</p> <p>Zważono, że 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 efekt w populacji pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej NYHA był mniej korzystny (wynik nie był istotny statystycznie) niż w populacji pacjentów w klasie II. Zidentyfikowane rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść wynikająca ze stosowania dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej Ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie, a 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.</p> <p>Interpretując uzyskane wyniki należy mieć również na uwadze, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci w klasie niewydolności serca wg NYHA 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 interwencyjnej pacjenci w IV klasie NYHA stanowili 0,8%.</p> <p>Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika i nie uwzględnia rozwiązań, które zabezpieczyłyby przed nadmiernym ryzykiem. Ponadto, 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.</p> <p>Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotności problemu zdrowotnego i możliwe korzyści wynikające z niższego ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego niższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.</p>

*https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/SRP/U_7_51_15022021_s_19_Forxiga.pdf [dostęp: 13.12.2021 r.]

**https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20BP%20rekomendacja%20nr%2019_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysyli_RTM_czarna.pdf [dostęp: 13.12.2021 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

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) jest wskazaniem zawężonym względem zarejestrowanego. Zgodnie z ChPL Jardiance produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową.

Podejście to jest zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC z 2021 r., gdzie wskazano, że: zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny u wszystkich pacjentów (o ile nie ma przeciwwskazań lub występuje nietolerancja) jako dodatek do optymalnej terapii (ang. Optimal medical therapy, OMT) złożonej z ACE-I/ARNI, beta-blokera i MRA u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania lub nie cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, dając możliwość jej zastosowania nawet jako I linię leczenia. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wyjaśnił, że w analizach przyjęto populację, która rzeczywiście będzie stosować empagliflozynę. Zaznaczono, że wskazania rejestracyjne i proponowane refundacyjne nie wykluczają możliwości zastosowania empagliflozyny jako monoterapii u chorego z objawową HFrEF, jednak biorąc pod uwagę rzeczywistą praktykę kliniczną w polskich warunkach oraz jednoznaczne wytyczne postępowania terapeutycznego jest to założenie nierealistyczne, byłaby to sytuacja zupełnie wyjątkowa i niezgodna z obowiązującą sztuką lekarską.

Analitycy Agencji przychylają się do komentarza Wnioskodawcy wskazującego, że lek najprawdopodobniej będzie stosowany zgodnie z wytycznymi klinicznymi, jako dodatek do optymalnej terapii. Należy jednak zauważyć, że w przypadku oceny wniosku refundacyjnego leku Forxiga (dapagliflozyna) [AWA OT.4330.21.2020], innego leku należącego do grupy leków – flozyny (inhibitory SGLT2), wnioskowane wskazanie zostało

doprecyzowane do leczenia: pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją leku Jardiance będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

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 napelniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

Źródło: AWA OT.4330.21.2020

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).

¹ Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 5 września 2020 r.

² <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-refundacja-apteczna-programy-lekowe-chemioterapia-za-okres-ix-2021> [dostęp: 29.12.2021 r.]

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 zastoiu 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 podwierzdiowej 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 napełnienia. Ponadto ma charakter tzw. Przerostu patologicznego przebiegającego z reekspresją białek płodowych, indukacją 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 6. 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: AWA OT.4330.21.2020

Epidemiologia

Zestawienie danych epidemiologicznych zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Chorobowość i zapadalność na niewydolność serca w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia

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	169 319	440
2015	1 214 044	3 159	153 667	400
2016	1 239 594	3 225	142 607	371
2017	1 252 942	3 260	143 455	373
2018	1 242 129	3 234	127 036	331

Źródło: MZ 2020: <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [dostęp: 10.12.2021 r.]

Liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi ok. 1,24 miliona, tj. 3,2% populacji naszego kraju. Średni wiek osoby chorej na niewydolność serca w 2018 r. wyniósł 75 lat, nie oznacza to jednak, że niewydolność serca jest jedynie chorobą osób starszych. Co dziesiąty chory ma mniej niż 60 lat.

Źródło: Niewydolność serca w Polsce 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: AWA OT.4330.21.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 8. Informacja od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	„Liczba chorych z niewydolnością serca to 1,24 mln (3,2% populacji)”.	„331/100 000/rok”.	„Ok. 40% z ogólnej populacji chorych z niewydolnością serca, czyli 40% z 1,24 mln to ok. 496 000”.
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Przewodnicząca Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”	„Ok. 600 000 HErEF”.	„Ok. 50 tys.”.	„80%”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 26.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłej niewydolności serca (NS) u dorosłych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK; <https://ptkardio.pl/>);

- European Society of Cardiology (ESC; <https://www.escardio.org/>);
- American College of Cardiology (ACC; <https://www.acc.org/>)

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 2 dokumenty, opublikowane w 2021 r.: wytyczne ESC-HFA 2021 (ang. European Society of Cardiology-Heart Failure Association) oraz aktualizację wytycznych amerykańskich z 2017 r. (ACC/AHA 2021, ang. American College of Cardiology/American Heart Association). Na stronie Asocjacji Niewydolności Serca³, będącej sekcją Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako wybrane wytyczne postępowania wskazano wytyczne ESC 2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
ESC-HFA 2021 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową*</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z HFrEF zaleca się stosowanie ACE-I w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [I A]; • U pacjentów ze stabilną HFrEF zaleca się stosowanie beta-adrenolityków w celu zmniejszenia hospitalizacji z powodu HF i zgonu [I A]; • U pacjentów z HFrEF zaleca się stosowanie MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [I A]; • U chorych z HFrEF zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [I A]; • Sakubitryl/walsartan (ARNI) jest zalecany jako zamiennik ACE-I u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [I B]. <div style="border: 1px solid red; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center; background-color: #e6f2ff; border-radius: 10px; padding: 5px;">Management of patients with HFrEF</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-I/ARNI^a • Beta-blocker • MRA • Dapagliflozin/Empagliflozin • Loop diuretic for fluid retention (Class I) </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin: 10px 0;"> <div style="text-align: center;"> <p style="background-color: #e6f2ff; border-radius: 10px; padding: 5px;">LVEF ≤35% and QRS <130 ms and where appropriate</p> <p style="background-color: #e6f2ff; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-top: 5px;">ICD Non-Ischaemic (Class IIa) Ischaemic (Class I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p style="background-color: #e6f2ff; border-radius: 10px; padding: 5px;">LVEF >35% or device therapy not indicated or inappropriate</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p style="background-color: #e6f2ff; border-radius: 10px; padding: 5px;">SR and LVEF ≤35% and QRS ≥130 ms</p> <p style="background-color: #e6f2ff; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-top: 5px;">CRT-D^{b/-P} QRS 130–149 ms (Class IIa) QRS ≥150 ms (Class I)</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <p style="background-color: #fff9c4; border-radius: 10px; padding: 5px;">If symptoms persist, consider therapies with Class II recommendations</p> </div> <p style="text-align: right; margin-top: 10px;"> ESC</p> </div> <p>Algorytm terapeutyczny wskazań do terapii klasy I dla pacjenta z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.</p> <p>Zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny u wszystkich pacjentów (o ile nie ma przeciwwskazań lub występuje nietolerancja) jako dodatek do optymalnej terapii (ang. Optimal medical therapy, OMT) złożonej z ACE-I/ARNI, beta-blokera i MRA u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania lub nie cukrzycy. Inne leki mogą być stosowane u wybranych pacjentów z HFrEF.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretyki pętlowe są zalecane u pacjentów z HFrEF z oznakami i/lub objawami zatoru (ang. congestion) w celu złagodzenia objawów HF, poprawy zdolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF [I C]; • ARB są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACE-I lub ARNI (pacjenci powinni otrzymać również beta-blokera i MRA) [IB]; • Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF≤35%, z rytmem zatokowym i tętnem spoczynkowym ≥70 uderzeń na minutę, pomimo leczenia popartą dowodami dawką beta-blokera (lub poniżej maksymalnej tolerowanej

³ <https://www.niewydolnosc-serca.pl/wytyczne.html> [dostęp: 26.11.2021 r.]

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p>dawki), ACE-I/(lub ARNI) oraz MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. [IIa B]</p> <ul style="list-style-type: none"> Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF\leq35%, z rytmem zatokowym i tętnem spoczynkowym \geq70 uderzeń na minutę, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokera w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci powinni również otrzymać ACE-I (lub ARNI) i MRA. [IIa C] Stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej – Vericiguat – można rozważyć u pacjentów w klasie II-IV wg NYHA, u których doszło do nasilenia HF pomimo leczenia ACE-I (lub ARNI), beta-blokerem i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF [IIb B]; Hydralazynę i diazotan izosorbidu należy rozważyć u pacjentów rasy czarnej z samoidentyfikacją z LVEF\leq35%, lub z LVEF $<$45% w połączeniu z poszerzeniem lewej komory w III-IV klasie wg NYHA pomimo leczenia ACE-I (lub ARNI), beta-blokerem i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu. [IIa B]; Hydralazynę i diazotan izosorbidu można rozważyć u pacjentów z objawową HFrEF, którzy nie tolerują żadnego z ACE-I, ARB lub ARNI (lub są przeciwwskazane) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu.[IIb B]; Digoksynę można rozważyć u chorych z objawową HFrEF w rytmie zatokowym pomimo leczenia ACE-I (lub ARNI), beta-adrenolitykiem i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (zarówno z przyczyn ogólnych, jak i HF). [IIb B]; <p><i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych przedstawili potencjalne konflikty interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ESC</i></p> <p><i>Klasa zaleceń:</i></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><i>Poziomy wiarygodności danych</i></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> <p>*14.10.2021 r. opublikowano wyjaśnienie błędów drukarskich w wytycznych opublikowanych 27.08.2021 r. https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab670/6397185 [dostęp: 26.11.2021 r.]</p>
ACC 2021 (USA)	<p><u>Ścieżka decyzyjna optymalizacji leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.</u></p> <p>Komitet redakcyjny zaleca rozpoczęcie stosowania ARNI/ACEI/ARB lub beta-blokera. W niektórych przypadkach można jednocześnie rozpocząć od leczenia jednocześnie ARNI/ACEI/ARB i beta-bloker. Niezależnie od zastosowania terapii początkowej, obie klasy środków należy zwiększać w odpowiednim czasie do maksymalnych tolerowanych lub docelowych dawek (np. co 2 tygodnie).</p> <p>W przypadku stosowania ACEI/ARB, po zastosowaniu dawki początkowej, należy zwiększać dawkę leków w ciągu 2 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. Po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy monitorować ciśnienie krwi, stan nerek oraz stężenie potasu.</p> <p>Jeśli stosowane są β-blokery o udowodnionej skuteczności (karwedilol, bursztynian metoprololu, bisoprolol), po zastosowaniu dawki początkowej, również zaleca się zwiększać dawkę leków w ciągu 2 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. Po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy monitorować rytm serca, ciśnienie krwi oraz oznaki przeciążenia.</p> <p>W przypadku stosowania diuretyków pętlowych, po zastosowaniu dawki początkowej, należy zwiększać dawkę do zniesienia oznak przeciążenia w ciągu kilku dni do tygodni. W niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie ich dawki z jednoczesnym zwiększeniem dawek ARNI/ACEI/ARB. W kolejnym etapie leczenia, w momencie osiągnięcia wysokich dawek diuretyków pętlowych (np. ekwiwalentu 80 mg furosemidu 2 x dziennie) należy rozważyć zmianę leku na inny z diuretyk pętlowy lub dodanie diuretyku tiazydowego stosowanego jednocześnie z diuretykiem pętlowym. Na każdym etapie, po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy monitorować stan nerek, poziom elektrolitów i ciśnienie krwi.</p> <p>Jeśli stosowane są leki antagoniści aldosteronu, po zastosowaniu dawki początkowej, należy rozważyć zwiększanie dawki tych leków w ciągu 2 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. W ciągu 2-3 dni po rozpoczęciu terapii i w czasie 7 dni po rozpoczęciu lub zwiększania dawki należy monitorować poziom elektrolitów (zwłaszcza potasu), stan nerek. Następnie kontrolę należy przeprowadzać w ciągu kolejnych 3 miesięcy i co 3 kolejne miesiące.</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecany algorytm postępowania.</p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje								
	<div style="text-align: center;"> <p>HFrEF Stage C Treatment</p> </div> <p>Komentarz Analityka Agencji: Kolor zielony oznacza terapię klasy I z wytycznych praktyki klinicznej, natomiast kolor żółty wskazuje terapię klasy II.</p> <p>Do schematu leczenia można, w określonych sytuacjach klinicznych, dodać kolejne leki: antagonistów aldosteronu, inhibitory SGLT2, kolejne diuretyki, skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu [I] lub iwabradynę [II].</p> <p>Biorąc pod uwagę dane z ostatnio opublikowanych badań klinicznych, potwierdzających stosowanie inhibitorów SGLT2 w dość szerokim spektrum nasilenia HFrEF, dodanie tej klasy leków do schematów leczenia pacjentów z HFrEF zapewnia poprawę wyników klinicznych i wskaźników wyników zgłaszanych przez pacjentów.</p> <p>Przeciwwskazania i środki ostrożności dot. ARNI, iwabradyny i inhibitorów SGLT2</p> <table border="1" data-bbox="290 1339 1474 2031"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Wskazania</th> <th>Przeciwwskazania</th> <th>Środki ostrożności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARNI</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> HFrEF (EF ≤40%); NYHA klasa II–IV HF; Podawać w połączeniu z terapią początkową zgodną z zalecanymi wytycznymi klinicznymi postępowania medycznego (ang. guideline-directed medical therapy, GDMT) dla HF na miejscu ACEI lub ARB; </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie ACE-I w ciągu ostatnich 36 godz.; przebyte obrzęk naczynioruchowy z ACE-I lub bez lub z ARB; ciąża; laktacja (brak danych); ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha); jednoczesne stosowanie aliskirenu u pacjentów z cukrzycą; Znana nadwrażliwość na którykolwiek z ARB lub ARNI </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> Łagodne do umiarkowanego (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²): nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej; Ciężkie (eGFR <30 ml/min/1,73 m²): zmniejsz dawkę początkową do 24/26 mg dwa razy na dobę; podwoić dawkę; co 2–4 tygodnie do docelowej dawki podtrzymującej 97/103 mg dwa razy na dobę, jak tolerowana; Zaburzenia czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> Łagodne (Child-Pugh A): nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej; Umiarkowane (Child-Pugh B): zmniejszyć dawkę początkową do 24/26 mg dwa razy na dobę; podwajając dawkę co 2–4 tygodni do docelowej dawki podtrzymującej 97/103 mg dwa razy na dobę, jak tolerowana; Zwężenie tętnicy nerkowej; </td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Wskazania	Przeciwwskazania	Środki ostrożności	ARNI	<ul style="list-style-type: none"> HFrEF (EF ≤40%); NYHA klasa II–IV HF; Podawać w połączeniu z terapią początkową zgodną z zalecanymi wytycznymi klinicznymi postępowania medycznego (ang. guideline-directed medical therapy, GDMT) dla HF na miejscu ACEI lub ARB; 	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie ACE-I w ciągu ostatnich 36 godz.; przebyte obrzęk naczynioruchowy z ACE-I lub bez lub z ARB; ciąża; laktacja (brak danych); ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha); jednoczesne stosowanie aliskirenu u pacjentów z cukrzycą; Znana nadwrażliwość na którykolwiek z ARB lub ARNI 	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> Łagodne do umiarkowanego (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²): nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej; Ciężkie (eGFR <30 ml/min/1,73 m²): zmniejsz dawkę początkową do 24/26 mg dwa razy na dobę; podwoić dawkę; co 2–4 tygodnie do docelowej dawki podtrzymującej 97/103 mg dwa razy na dobę, jak tolerowana; Zaburzenia czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> Łagodne (Child-Pugh A): nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej; Umiarkowane (Child-Pugh B): zmniejszyć dawkę początkową do 24/26 mg dwa razy na dobę; podwajając dawkę co 2–4 tygodni do docelowej dawki podtrzymującej 97/103 mg dwa razy na dobę, jak tolerowana; Zwężenie tętnicy nerkowej;
Lek	Wskazania	Przeciwwskazania	Środki ostrożności						
ARNI	<ul style="list-style-type: none"> HFrEF (EF ≤40%); NYHA klasa II–IV HF; Podawać w połączeniu z terapią początkową zgodną z zalecanymi wytycznymi klinicznymi postępowania medycznego (ang. guideline-directed medical therapy, GDMT) dla HF na miejscu ACEI lub ARB; 	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie ACE-I w ciągu ostatnich 36 godz.; przebyte obrzęk naczynioruchowy z ACE-I lub bez lub z ARB; ciąża; laktacja (brak danych); ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha); jednoczesne stosowanie aliskirenu u pacjentów z cukrzycą; Znana nadwrażliwość na którykolwiek z ARB lub ARNI 	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności nerek: <ul style="list-style-type: none"> Łagodne do umiarkowanego (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²): nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej; Ciężkie (eGFR <30 ml/min/1,73 m²): zmniejsz dawkę początkową do 24/26 mg dwa razy na dobę; podwoić dawkę; co 2–4 tygodnie do docelowej dawki podtrzymującej 97/103 mg dwa razy na dobę, jak tolerowana; Zaburzenia czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> Łagodne (Child-Pugh A): nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej; Umiarkowane (Child-Pugh B): zmniejszyć dawkę początkową do 24/26 mg dwa razy na dobę; podwajając dawkę co 2–4 tygodni do docelowej dawki podtrzymującej 97/103 mg dwa razy na dobę, jak tolerowana; Zwężenie tętnicy nerkowej; 						

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje			
				<ul style="list-style-type: none"> • Skurczowe ciśnienie krwi <100 mm Hg; • Ubytek objętości;
	<p>Iwabradyna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HFeEF (EF ≤40%); • Maksymalna tolerowana dawka beta-blokera • Rytm zatokowy z tętnem spoczynkowym 70 uderzeń/min; • NYHA klasa II lub III niewydolności serca; 	<ul style="list-style-type: none"> • HFpEF; • dławica piersiowa z prawidłową EF; • nadwrażliwość na substancję czynną; • ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha); • ostra zdekompensowana NS; ciśnienie krwi < 90/50 mmHg; • zespół chorej zatoki bez stymulatora; • blok węzła zatokowo-przedsionkowego • blok II lub III stopnia bez stymulatora; • spoczynkowa częstość akcji serca < 60 uderzeń/min; • utrzymujące się migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków; • zależność od stymulatora przedsionkowego. 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba węzła zatokowego; • zaburzenia przewodzenia w sercu; • wydłużenie odcinka QT.
	<p>inhibitory SGLT2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HFrEF (EF ≤40%) z cukrzycą lub bez; • NYHA klasa II–IV HF; • Podawać w połączeniu z terapią początkową zgodną z zaleceniami GDMT dla HF; 	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 – zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej; • nadwrażliwość na substancję czynną; • laktacja (brak danych klinicznych); • dializoterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR: ≥ 20 ml/min/1,73 m² dla leczenia empagliflozyną i ≥ 30 ml/min/1,73 m² dla leczenia dapagliflozyną; • ciąża; • zwiększone ryzyko infekcji grzybiczych narządów płciowych; • może przyczynić się do zmniejszenia objętości; należy rozważyć zmianę dawki leku moczopędnego, jeśli ma to zastosowanie; • kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą – zaleca się czasowe przerwanie leczenia przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, aby uniknąć potencjalnego ryzyka; zaleca się ocenę pacjentów, u których występują oznaki i objawy kwasicy metabolicznej pod kątem kwasicy ketonowej, niezależnie od poziomu glukozy we krwi; • ostre uszkodzenie nerek i zaburzenia czynności nerek – należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia w przypadku zmniejszonego spożycie doustnego lub utraty płynów; • urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek – należy ocenić pacjentów pod kątem oznak i objawów infekcji dróg moczowych i leczyć niezwłocznie, jeśli jest to wskazane; • martwicze zapalenie powięzi kroczca (zgorzel Fourniera) – rzadkie, poważne, zagrażające życiu przypadki występowały zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn; należy ocenić pacjentów zgłaszających się z bólem lub tkliwością, rumieniem lub obrzękiem w okolicy narządów

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje		
			płciowych lub krocza wraz z gorączką lub złym samopoczuciem.
<i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych przedstawili potencjalne konflikty interesów</i>			
<i>Źródło finansowania: brak informacji</i>			
<i>Klasa zaleceń</i>			
<i>Klasa I – Silna rekomendacja, rekomendowany/ wskazany/ powinien być podawany, korzyści znacznie przewyższają potencjalne ryzyko</i>			
<i>Klasa IIa – Umiarkowana rekomendacja, zastosowanie jest uzasadnione/ może być skuteczny, korzyści przewyższają potencjalne ryzyko</i>			
<i>Klasa IIb – Słaba rekomendacja, można rozważyć podanie/ skuteczność niepewna lub niedostatecznie udowodniona, korzyści przewyższają lub równoważą potencjalne ryzyko</i>			
<i>Klasa III – Nie zaleca się (umiarkowanie), brak korzyści/ nie jest rekomendowany/ nie wykazuje skuteczności korzyści równoważą potencjalne ryzyko</i>			
<i>Klasa III – Nie zaleca się (silnie) szkodliwy/ potencjalnie szkodliwy/ związany ze zwiększeniem ryzyka zgonu, potencjalne ryzyko przewyższa korzyści ze stosowania</i>			
<i>Poziomy wiarygodności danych</i>			
<i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i>			
<i>Poziom B-R – Dane pochodzące z jednej umiarkowanej jakości randomizowanej próby klinicznej lub metaanaliz opierających się na średniej jakości próbach klinicznych</i>			
<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>			
<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>			
<i>Poziom C-EO – Uzgodniona opinia ekspertów</i>			

Skróty: ACC — American College of Cardiology; ACE-I – inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny, ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor; AHA — American Heart Association; ARB – bloker receptora angiotensyny, ang. angiotensin-receptor blocker; ARNI – inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny, ang. angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; ESC - European Society of Cardiology; HFA – Heart Failure Association; HFREF –; MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, ang. mineralocorticoid receptor antagonist

W odnalezionych wytycznych europejskich leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory opiera się na zastosowaniu: ACE-I/ARNI, beta-blokera, MRA, dapagliflozyny/empagliflozyny, diuretyka pętłowego. W rekomendacjach zaznaczono, że zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny lub empagliflozyny) jako terapię dodaną do ACE-I/ARNI, leku beta-adrenolitycznego oraz MRA. W przypadku niepowodzenia terapii opartej na powyższych lekach, zaleca się leczenie z zastosowaniem: antagonisty receptora angiotensyny II, iwabradynę, stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (Vericiguat), hydralazynę i diazotan izosorbidu oraz digoksynę.

W wytycznych amerykańskich podstawą leczenia HFREF jest ARNI/ACE-I/ARB z beta-adrenolitykiem i lekiem moczopędnym (w razie konieczności), a w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu, można dodać: antagonistę aldosteronu, inhibitory SGLT2, lek diuretyczny, hydralazynę + diazotan izosorbidu lub iwabradynę, po spełnieniu kryteriów i braku przeciwwskazań poszczególnych leków.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Poniżej przedstawiono 3 odpowiedzi, które uzyskano i spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Technologie opcjonalne

Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, wskazał, że: „W terapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF) lekami o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na chorobowość, śmiertelność i jakość życia są: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I), bloker receptora angiotensyny (ARB), beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) i połączenie antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprilizyny (sakubitryl/walsartan, ARNI).

Obecnie nie ma odpowiednika dla inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2i), m.in. do tej grupy należy empagliflozyna, w terapii niewydolności serca. Wymienione powyżej leki blokujące oś neurohormonalną działają w zupełnie innych mechanizmach i nie są alternatywami dla SGLT-2i”.

W poniżej tabeli przedstawiono odpowiedź **prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, Przewodniczącej Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”**.

Tabela 10. Fragment opinii prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Lelonek

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Schemat dawkowania	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
„Dapagliflozyna”	„12000 (2%)”.	„70%”.	„1-0-0”	-	X

Pozostałe pytania – eksperci kliniczni

Tabela 11. Odpowiedzi na pozostałe pytania – eksperci kliniczni

Treść pytania		prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Przewodniczącej Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	„Zgon sercowo-naczyniowy oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca”.	<ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych • zaostrzenie niewydolności serca wymagające hospitalizacji
	Minimalna różnica odczuwalna przez	„Jakość życia oceniana KCCQ, klasa NYHA”.	<ul style="list-style-type: none"> • klasa NYHA • skala oceny jakości życia wg KCCQ • zmiana wagi ciała
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		„Terapia nier refundowana”.	<p>„Obecnie stosowana terapia niewydolności serca, oparta o wielopoziomową blokadę neuro-hormonalną (ACEi, ARB, beta-adrenolityki, MRA i ARNI) wraz innymi lekami (iwabradyna, digoksyna, diuretyki), a także metody elektrokardiologii (terapia resynchronizująca, implantowane kardiowertery-defibrylatory) 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 w 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 (...) konieczne są ciągłe poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych. Obecnie stosowane formy terapii osiągnęły już szczyt swoich możliwości i tylko poprzez wprowadzenie nowych metod leczniczych można będzie osiągnąć znaczącą redukcję chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca.</p> <p>Należy podkreślić, że jednoznacznie korzystne wyniki badań randomizowanych dotyczących SGLT2-i, do których należy m.in. empagliflozyna, takich jak EMPEROR-REDUCED i DAPA-HF, stały się podstawą do wprowadzenia terapii SGLT2-i do standardu leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Tegoroczne wytyczne ds. niewydolności serca przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) jednoznacznie rekomendują terapię SGLT2-i, m.in. empagliflozyna, (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności dowodów A) u pacjentów z HFrEF w celu redukcji zgonów i zmniejszenia częstości hospitalizacji [5]. Podobne procesy refundacyjne dotyczące terapii SGLT2-i w HFrEF toczą się obecnie w wielu krajach europejskich”.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		„Koordynowana opieka nad pacjentem z niewydolnością serca”.	<p>„Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2016 opracowała Raport dotyczący niewydolności serca w Polsce, którego poniższe postulaty są w dalszym ciągu aktualne. Według Raportu aby kompleksowo poprawić sytuację pacjentów z niewydolnością serca w Polsce należy przeprowadzić poniższe działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uczynić niewydolność serca strategicznym priorytetem polityki zdrowotnej • Zwiększyć finansowanie leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego niewydolności serca w celu pokrycia realnych jego kosztów • Doposażyć placówki opieki zdrowotnej w niezbędny do szybkiej diagnostyki sprzęt • Zapewnić dobry i równy dostęp do opieki i leczenia we wszystkich regionach Polski

		<ul style="list-style-type: none"> Zwiększyć znajomość problemów związanych z niewydolnością serca w społeczeństwie i wśród pracowników systemu ochrony zdrowia Stworzyć system zbierania wiarygodnych danych epidemiologicznych".
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	„Nie widzę. Terapia ma udokumentowane bezpieczeństwo, jest łatwa w stosowaniu (jedna dawka, podawana 1 x dziennie, bez konieczności monitorowania laboratoryjnego)".	„Obecne wytyczne niewydolności serca rekomendują stosowanie SGLT2-i, w tym empagliflozyny w terapii HFrEF co oznacza, że ta terapia nie jest rekomendowana w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Z drugiej strony niedawno opublikowano badanie EMPEROR-PRESERVED, w którym również stwierdzono korzyści ze stosowania empagliflozyny w terapii HFpEF".
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Nie widzę takich sytuacji".	„Obecne wytyczne ESC jednoznacznie zalecają stosowanie SGLT2-i, w tym empagliflozyny, obok ACE-I/ARNI, beta-blokerów i MRA w HFrEF jako leki modyfikujące (poprawiające) przebieg HFrEF. Należy oczekiwać, że w świetle badania EMPEROR-PRESERVED, a także innych toczących się badań, w najbliższej przyszłości wskazania do stosowania SGLT2-i zostaną rozszerzone także na pacjentów z HFpEF, obejmując tym samym całe spektrum niewydolności serca. Mając to na uwadze, brak jest jednoznacznego punktu do nadużyć czy niewłaściwego stosowania".
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Tak, pacjenci hospitalizowani z powodu zaostrzenia niewydolności serca".	„Badanie EMPEROR-REDUCED wykazało korzyści ze stosowania empagliflozyny u pacjentów z HFrEF. Analiza podgrup również wykazała korzyści u pacjentów stratyfikowanych względem obecności cukrzycy typu 2, wieku (<= 65 lat), płci, niewydolności nerek (zannotowano nawet poprawę funkcji nerek), etiologii niewydolności serca, klasy NYHA (II vs. III-IV), czy stosowanej terapii (pacjenci z/bez MRA lub z/bez ARNI)".
Czy istnieje grupa pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Pacjenci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek z GFR <20 ml".	„Zgromadzone dane wskazują na skuteczność empagliflozyny w szerokiej populacji pacjentów z HFrEF".

Pytania do stowarzyszenia pacjentów

Tabela 12. Odpowiedzi na pytania – stowarzyszenie pacjentów

Treść pytania	Ogólnopolskie Stowarzyszenie Pacjentów ze Schorzeniami Serca i Naczyń „EcoSerce” Agnieszka Wołczenko – Prezes Zarządu
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory z punktu widzenia chorego.	„duszność, męczliwość, osłabienie, brak możliwości samodzielnego wykonywania wielu czynności dnia codziennego, zmęczenie przy wykonywaniu prozaicznych czynności, np.: przysznic, zawiązanie obuwia, wejście po schodach, samodzielne wyjście na spacer, przejście dłuższego dystansu np. 40-50 m, depresja, obrzęki kończyn dolnych utrudniające poruszanie się, częste hospitalizacje, liczne nieplanowe wizyty lekarskie w sytuacjach pogorszenia/zaostrzenia objawów choroby".
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„W przypadku zaawansowanej skrajnie niewydolności serca leki stosowane dotychczas u niektórych pacjentów nie spełniają już swej funkcji terapeutycznej. Leki refundowane dostępne na polskim rynku stanowią tyko dwa z czterech koniecznych elementów grup leków, których tylko łącznie stosowanie powoduje poprawę w zakresie zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz zgonów w wyn ku zaostrzenia niewydolności serca".
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Niewydolność serca w swoim przebiegu związana jest nie tylko z postępującym uszkodzeniem serca, ale i innych narządów oraz dodatkowo chorzy z HF często obciążeni są licznymi chorobami towarzyszącymi, nieodzowne jest stworzenie modelu opieki opartego na wielospecjalistycznym podejściu. Jedynie koordynowana, kompleksowa opieka nad pacjentami z niewydolnością serca, wraz z rozbudowaną optymalną farmakoterapią rekomendowaną przez Towarzystwa Naukowe, zgodna z aktualnymi wytycznymi PTK, to jedyna ścieżka skutkująca poprawą stanu zdrowia i wydłużeniem życia pacjentów z NS, ograniczająca wielokrotne rehospitalizacje, a także redukująca dramatycznie wysoki współczynnik zgonów w tej grupie pacjentów".
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Poprawa samopoczucia, lepsza wydolność, zmniejszenie liczby hospitalizacji, wydłużenie czasu do momentu w którym konieczne będzie wszczęcie urządzeń wspomagających pracę serca, lub w ostateczności konieczny będzie przeszczep serca".
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	„Poza przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL brak zagrożeń związanych z terapią".
Inne uwagi	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Spośród substancji wymienionych jako możliwe do stosowania w HFREF w wytycznych europejskich ESC-HFA z 2021 roku, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 (poz. 82), refundowane w niewydolności serca są:

- lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - ✓ z grupy limitowej 44.0, *Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone* substancje takie jak: benazeprilum, cilazaprilum, enalaprilum, lisinoprilum, perindoprilum (niektóre produkty lecznicze), quinapril, quinaprilum, ramiprilum, tert-butylamini perindoprilum (niektóre produkty lecznicze),
 - ✓ z grupy limitowej 40.0, *Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego* substancje takie jak: bisoprolol fumarate, bisoprolol fumaras, bisoprololum (niektóre produkty lecznicze), carvedilolum, nebololi hydrochloridum, nebololum,
 - ✓ leki w grupie limitowej 38.0, *Antagoniści aldosteronu - spironolakton*: spironolakton,
 - ✓ z grupy limitowej 45.0, *Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone* substancje takie jak: candesartanum cilexetili, candesartanum cilexetilum, losartanum, losartanum kalicum, valsartanum (niektóre produkty lecznicze),
 - ✓ leki w grupie limitowej 37.0, *Leki moczopędne – pętłowe*: furosemid,
 - ✓ leki w grupie limitowej 31.1, *Inne leki kardiologiczne – iwabradyna*: iwabradyna.

Szczegóły znajdują się w rozdziale 15. „Załączniki” niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Optymalne leczenie standardowe (ang. Standard of Care, SoC) ± placebo</p>	<p>„Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej ESC i HFA wskazują, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz układu współczulnego za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonistą receptora angiotensyny II oraz inhibitora neprylizyny (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor – ARNI), β-blokerami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA) wykazuje poprawę przeżycia, zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF i zmniejsza objawy u pacjentów z HFrEF. Te leki służą jako podstawa farmakoterapii chorych na HFrEF. Ta triada ACE-I/ARNI, β-bloker i MRA jest zalecana u wszystkich chorych, o ile nie występują przeciwwskazania lub brak tolerancji leczenia. Wytyczne wskazują także, że ARNI mogą zastępować ACE-I u odpowiednich chorych, objawowych pomimo zastosowania ACE-I, β-blokera i MRA, lub mogą być rozważane jako pierwsza linia leczenia zamiast ACE-I. Blokery receptora angiotensyny (ARB) są wskazywane jako alternatywa u chorych nietolerujących ACE-I lub ARNI. Ponadto wytyczne wskazują inne leki (diuretyki pęłowe, iwabradyna, werycyguat, hydralazyna i diazotanu izosorbidu oraz digoksyna), które mogą być stosowane w ramach SoC, zależnie od potrzeb, w wybranych grupach chorych. Postępowanie takie zatem stanowi optymalne leczenie standardowe (SoC, ang. Standard of Care).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT2: empagliflozyny lub dapagliflozyny zalecane jest u wszystkich chorych już leczonych ACE-I lub ARNI, β-blokerami i MRA, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, z wyjątkiem pacjentów nietolerujących takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego.</p> <p>Podobnie, eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu tożsamym z ocenianym w niniejszym wniosku, jako leki obecnie powszechnie stosowane w leczeniu HFrEF wskazali: ACE-I, ARNI, ARB, β-blokery, MRA. Jako leki stosowane w dalszej kolejności, jedynie w wyselekcjonowanych grupach chorych, wymieniano iwabradynę i digoksynę.</p> <p>Spośród leków zalecanych jako postępowanie standardowe u chorych na HFrEF finansowaniem ze środków publicznych objęte są substancje czynne z grup: ACE-I, ARB i β-blokerów, jedna substancja czynna z grupy antagonistów aldosteronu (antagonistów receptora mineralokortykoidowego – MRA), tj. spironolakton, diuretyki pęłowe oraz iwabradyna. Finansowaniem nie jest objęty zalecany wytycznymi klinicznymi jako terapia standardowa w wybranych grupach chorych przedstawiciel ARNI – sakubitryl/walsartan. (...) empagliflozyna stanowi zatem terapię dodaną (add-on) do optymalnego leczenia standardowego (SoC, z ang. standard of care), zatem alternatywnym postępowaniem będzie kontynuacja dotychczas stosowanego optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo (stosowane w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).</p> <p>Potencjalnym komparatorem dla empagliflozyny mogłaby być inna flozyna zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej w rozważanej populacji docelowej tj. dapagliflozyna (...). Lek ten nie jest obecnie objęty finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu HF. Z uwagi na powyższe dapagliflozyna nie została wybrana jako komparator dla empagliflozyny”.</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p>

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora należy uznać za zasadny.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku wśród pacjentów z HFrEF rekomenduje się zastosowanie optymalnego leczenia składającego się z ACE-I/ARNI, beta-blokera i MRA. Zaleca się również dodanie do tego schematu dapagliflozyny lub empagliflozyny. Dodatkowo, w poszczególnych przypadkach klinicznych wytyczne zalecają stosowanie substancji takich jak: diuretyki pęłowe, ARB, iwabradyna, werycyguat i digoksyna.

W Agencji oceniano produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu węższym od aktualnie ocenianego: 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. Wniosek otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (15.02.2021 r.)

oraz negatywną Rekomendację Prezesa (17.02.2021 r.). Lek ten nie jest aktualnie refundowany w ww. wskazaniu.

Według ekspertów, którzy przekazali swoje opinie w toku prac nad wnioskiem, technologią opcjonalną względem empagliflozyny jest:

- prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii: „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 (ACE-I), bloker receptora angiotensyny (ARB), beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) i połączenie antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprilizyny (sakubitрил/walsartan, ARNI). Obecnie nie ma odpowiednika dla inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2i), m.in. do tej grupy należy empagliflozyna, w terapii niewydolności serca. Wymienione powyżej leki blokujące oś neurohormonalną działają w zupełnie innych mechanizmach i nie są alternatywami dla SGLT-2i”;
- prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, Przewodniczącej Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”; dapagliflozyna.

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania EMPA+SoC vs PLC+SoC. W analizie ekonomicznej porównano EMPA+SoC vs SoC. Natomiast w AWB przyjęto, iż EMPA

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), stosowanego u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego. Kryteria selekcji badań wtórnych wskazują, że do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Wskazano, również, że celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy (wiek > 18 r.ż.), z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤ 40%; HFrEF).	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. przewlekła niewydolność serca z zachowaną (HFpEF) lub umiarkowaną zmniejszoną (HFmrEF) frakcją wyrzutową, tj. LVEF > 40% ostra i/lub niewyrównana niewydolność serca niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I) 	Wnioskowana populacja jest zawężona względem wskazania zarejestrowanego. Zgodnie z ChPL Jardiance wskazaniem z zakresu niewydolności serca jest: leczenie objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową u dorosłych.
Interwencja	Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. Standard of Care).	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 25 mg stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny) brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna, niż dodanie EMPA stosowanie leków/terapii eksperymentalnych 	Bez uwag.
Komparator	Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo.	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC stosowanie leków/terapii eksperymentalnych 	Bez uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> zgon (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); jakość życia i objawy choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny 	Zgodnie z wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku trzy główne cele leczenia pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory są: 1) zmniejszenie śmiertelności, 2) zapobieganie powtarzającym się hospitalizacjom z powodu pogorszenia niewydolności serca oraz 3) poprawa stanu klinicznego, zdolności

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<p>sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia</p> <ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka lub farmakodynamika leku surogatowe punkty końcowe niestanowiące składowych złożonych punktów końcowych uwzględniających wyniki istotne klinicznie 	<p>funkcjonalnych oraz jakości życia.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w rozdziale 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych istotnymi klinicznymi punktami końcowymi są: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zaostrzenie niewydolności serca wymagające hospitalizacji.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> ✓ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne) ✓ badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów)[^] doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy badań, opracowania poglądowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań) • badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania in vitro), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia • badania, których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu 	Bez uwag.
<p>[^] w przypadku badań obserwacyjnych nie wymagano spełnienia kryterium komparatora (włączano także badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z grupami kontrolnymi innymi niż zdefiniowane dla badań klinicznych) ani kryterium I-rzędowego punktu końcowego</p>			

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne, raporty HTA) przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase (przez Elsevier),
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) – badania pierwotne,
- The Cochrane Database of Systematic Reviews – badania wtórne.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Celem identyfikacji nieopublikowanych badań nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych (*American College of Cardiology, American Diabetes Association, American Heart Association, American Society of Nephrology, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology, International Diabetes Federation, World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease*). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano: 15.09.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 17.11.2021 r. W wyniku wyszukiwania własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 11 publikacji dotyczących jednego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną EMPEROR-Reduced. W badaniu tym porównywano zastosowanie optymalnego leczenia standardowego z empagliflozyną do stosowania optymalnego leczenia standardowego z placebo u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutowa lewej komory serca poniżej 40%.

Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono 7 przeglądów systematycznych dotyczących inhibitorów SGLT2 ogółem / dotyczących stosowania empagliflozyny w szerszej niż oceniana populacji (Aimo 2020, Lu 2021, Pan 2021, Patoulis 2020, Singh 2021, Teo 2021, Starr 2021).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMPEROR-Reduced (Packer 2020, Packer 2019, Anker 2021, Butler 2021, Ferreira 2021, Lam 2021, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Zannad 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 10 mg dziennie + optymalne leczenie standardowe (EMPA+SoC). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo + optymalne leczenie standardowe (PLC+SoC). <p>Wyjściową charakterystykę przyjmowanej farmakoterapii przez pacjentów w badaniu EMPEROR-Reduced przedstawiano w tabeli poniżej.</p> <p>Okres obserwacji: mediana wynosząca 16 miesięcy.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 r.ż.; przewlekła niewydolność serca zdiagnozowana ≥ 3 miesiące przed 1. wizytą, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny; LVEF $\leq 40\%$ oceniona podczas 1. wizyty lub w ciągu 6 miesięcy przed nią; spełnienie jednego z następujących kryteriów podczas 1. wizyty: <ul style="list-style-type: none"> przy LVEF 36-40%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 2500 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 5000 u pacjentów z AF; przy LVEF 31-35%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 1000 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 2000 pg/ml u pacjentów z AF; przy LVEF $\leq 30\%$: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF; przy LVEF $\leq 40\%$ i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF; farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca zgodna z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, stabilna przez co najmniej 1 tydzień przed 1. wizytą i do czasu 2. wizyty, z wyjątkiem terapii diuretykami, która musi być stabilna przez co najmniej 1 tydzień przed 2. wizytą; w przypadku wszczepionego urządzenia ICD lub CRT konieczne stosowanie go zgodnie z najnowszymi lokalnymi zaleceniami; BMI < 45 kg/m²; wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> choroby układu sercowo-naczyniowego lub ich leczenie, które mogą modyfikować rokowanie pacjenta niezależnie od przewlekłej niewydolności serca; nieleczone lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, które mogą modyfikować przebieg przewlekłej niewydolności serca lub tolerancję stosowanych w badaniu interwencji; choroby współistniejące, które mogą modyfikować rokowanie niezależnie od przewlekłej niewydolności serca; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. adjudicated) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF. <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF; zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR); pogorszenie czynności nerek; czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF; czas do zgonu z przyczyny CV; całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę; czas do zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita); zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyn ku klinicznym (KCCQ-CSS; objawy HF i ograniczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> stany, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu, ograniczać udział w badaniu lub ograniczać możliwość interpretacji danych. <p>Liczba pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> gr. EMPA+SoC: 1 863 os. gr. PLC+SoC: 1 867 os. 	<ul style="list-style-type: none"> funkcjonowania fizycznego) względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu; czas do wystąpienia cukrzycy u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego; analiza bezpieczeństwa.

AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); CRT – terapia resynchronizująca serca (ang. cardiac resynchronization therapy) ; CV – sercowo-naczyniowe (ang. cardio-vascular) ; eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate); EMPA – empagliflozyna; HF – niewydolność serca (ang. heart failure); ICD – wszczepiony kardiowerter-defibrilator (ang. implantable cardioverter defibrillator); KCCQ – kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (ang. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (z ang. N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; PLC – placebo; SoC – optymalne leczenie standardowe (ang. standard of care)

Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka przyjmowanej farmakoterapii przez pacjentów w badaniu EMPEROR-Reduced

Farmakoterapia	EMPA+SoC, n (%) N = 1863	Placebo+SoC, n (%) N = 1867
Beta-blokery	1765 (94,7)	1768 (94,7)
Diuretyki	1609/1860 (86,5)	1635/1864 (87,7)
MRA	1306 (70,1)	1355 (72,6)
ACEi	867/1860 (46,6)	835/1864 (44,8)
ARB*	451/1860 (24,2)	455/1864 (24,4)
ARNi	340 (18,3)	387 (20,7)
GI kozydy naparstnicy	283/1860 (15,2)	311/1864 (16,7)
Azotany	240/1860 (12,9)	255/1864 (13,7)
Iwabradyna	134/1860 (7,2)	125/1864 (6,7)
Hydralazyna	61/1860 (3,3)	65/1864 (3,5)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (proces randomizacji, odstępstwa od zaplanowanej interwencji, brakujące dane dla punktów końcowych, pomiar punktu końcowego, wybór prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdziale 5.1. AKL Wnioskodawcy.

Jakość opracowań wtórych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR II. Jakość wszystkich przeglądów została oceniona jako krytycznie niska.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W populacji badania EMPEROR-Reduced 19,5% pacjentów stosowało wyjściowo ARNi, a dodatkowych 6,8% chorych rozpoczęło leczenie nimi w czasie udziału w badaniu. W najnowszych wytycznych ESC z 2021 inhibitory neprylizyny są wskazane jako alternatywa dla ACE-I (lub ARB w sytuacji, gdy pacjent nie może otrzymywać ACE-I), można też rozważać zastosowanie ARNi jako leczenie początkowe zamiast ACE-I (ESC 2021). Są to leki nieobjęte refundacją w Polsce, zatem dostęp do tego leczenia może być utrudniony; niemniej jednak wyniki analiz w podgrupach wyróżnionych pod względem stosowania lub nie ARNi były spójne i zbliżone do wyników w całej analizowanej populacji, zatem empagliflozyna wykazywała efektywność kliniczną bez względu na zastosowanie ARNi w ramach SoC”;
- „Mediana okresu obserwacji w analizowanym badaniu wyniosła 16 miesięcy; ponieważ analizowane leczenie jest terapią przewlekłą, więc okres ten mógłby być dłuższy, ale w próbie zastosowano analizę event-driven i w takim właśnie okresie obserwacji wystąpiła liczba zdarzeń wystarczających do wiarygodnej oceny metodami statystycznymi korzyści z dodania empagliflozyny do SoC; natomiast w odniesieniu

do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wskazać trzeba, że empagliflozyna w dawce 10 mg jest już stosowana w praktyce klinicznej (w tym w Polsce u chorych z cukrzycą), więc profil jest bezpieczeństwa w ramach oceny RWE jest znany”;

- „Pierwszorzędowy punkt końcowy włączonego do oceny badania nie uwzględniał zdarzeń zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie; w dodatkowej analizie w badaniu EMPERORE-Reduced (Lam 2021) wykazano, że w krajach europejskich częściej niż w Azji czy Ameryce Łacińskiej zaostrzenia HF były leczone w warunkach ambulatoryjnych (w pozostałych regionach analogiczne zdarzenia były częściej leczone szpitalnie) – przez to definicja pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon CV lub hospitalizacja z powodu HF) nie była w pełni dostosowana do charakterystyki praktyki klinicznej w krajach europejskich, co spowodowało niewystarczającą wrażliwość analizy na obecność istotnych zdarzeń chorobowych i niedoszacowanie efektu EMPA w podgrupie pacjentów europejskich; rozszerzenie definicji pierwszorzędowego punktu końcowego o zaostrzenie HF leczone ambulatoryjnie spowodowało zmniejszenie różnic pomiędzy podgrupami chorych leczonych w poszczególnych regionach geograficznych – w subpopulacji europejskiej dodanie EMPA do SoC związane było z redukcją o 26% ryzyka zgonu z przyczyny CV lub zaostrzenia HF wymagającego leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego, a różnica była istotna statystycznie; uwzględnienie ambulatoryjnie leczonych zdarzeń HF spowodowało zwiększenie efektu EMPA również w populacji chorych rasy białej (znamienna redukcja o 19%)”;
- „W badaniu EMPEROR-Reduced przedstawiono wyniki oceny złożonego punktu końcowego określającego ogólnie pogorszenie czynności nerek – przedstawiono jedynie wynik ogólny tej oceny, bez dodatkowych wyników dla poszczególnych składowych tego punktu końcowego”;
- „W ramach oceny ciągłych punktów końcowych, zwłaszcza w ocenie jakości życia, często nie podawano średnich zmian ani wartości końcowych dla grup; nie dostępne były także dane o liczbie i odsetku pacjentów, u których wystąpiła poprawa zdefiniowanej wielkości, w związku z czym obliczenie parametrów bezwzględnych efektywności interwencji nie było możliwe”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AKL badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR). Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, EMPEROR-Reduced, które spełniło kryteria włączenia zastosowane w wykonanym przeglądzie systematycznym: EMPEROR-Reduced; niemniej jednak było to wiarygodne badanie o wystarczającym okresie obserwacji, odpowiednio reprezentatywne i liczne – przeprowadzone zostało w ponad 500 ośrodkach z całego świata na próbie ponad 3700 pacjentów – badanie było podwójnie zaślepienie i uzyskało wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do analizy nie włączono badań skuteczności praktycznej, przy czym należy pamiętać, że produkt leczniczy Jardiance został zarejestrowany w leczeniu niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową 17 czerwca 2021 r.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania EMPEROR-Reduced. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziałach 5.4., 5.5. oraz 13.3. AKL Wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy, chyba że wskazano inaczej.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej

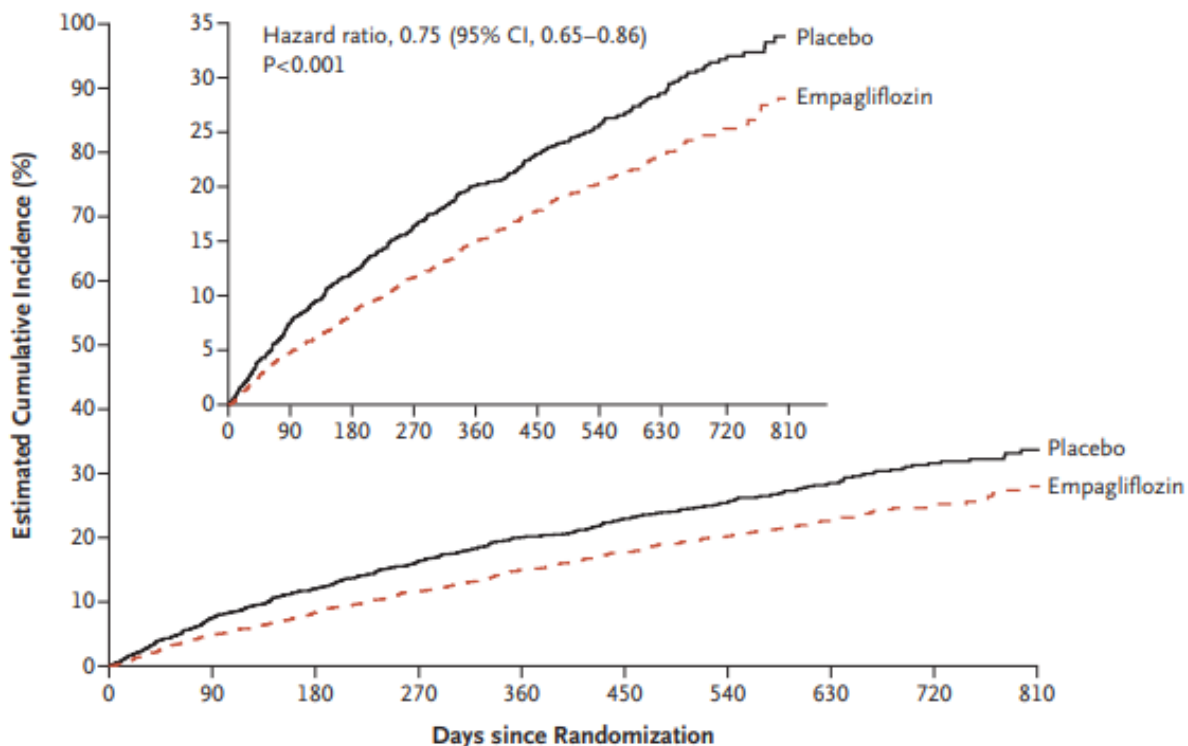
W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC-SoC (19,4% vs 24,7%; **HR=0,75 (95% CI: 0,65; 0,86); p<0,001**).

Wyniki dla składowych opisanego, złożonego I-rzędowego punktu końcowego: leczenie empagliflozyną powodowało redukcję hospitalizacji z powodu niewydolności serca – redukcja ryzyka o 31% względem PLC+SoC; 13,2% vs 18,3%; **HR=0,69 (95% CI: 0,59; 0,81)**. Redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV (o 8%) w grupie EMPA+SoC vs PLC+SoC nie była statystycznie istotna; 10,0% vs 10,8%; HR=0,92 (95% CI: 0,75; 1,12).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli i na wykresach poniżej. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla tego punktu końcowego w podgrupach.

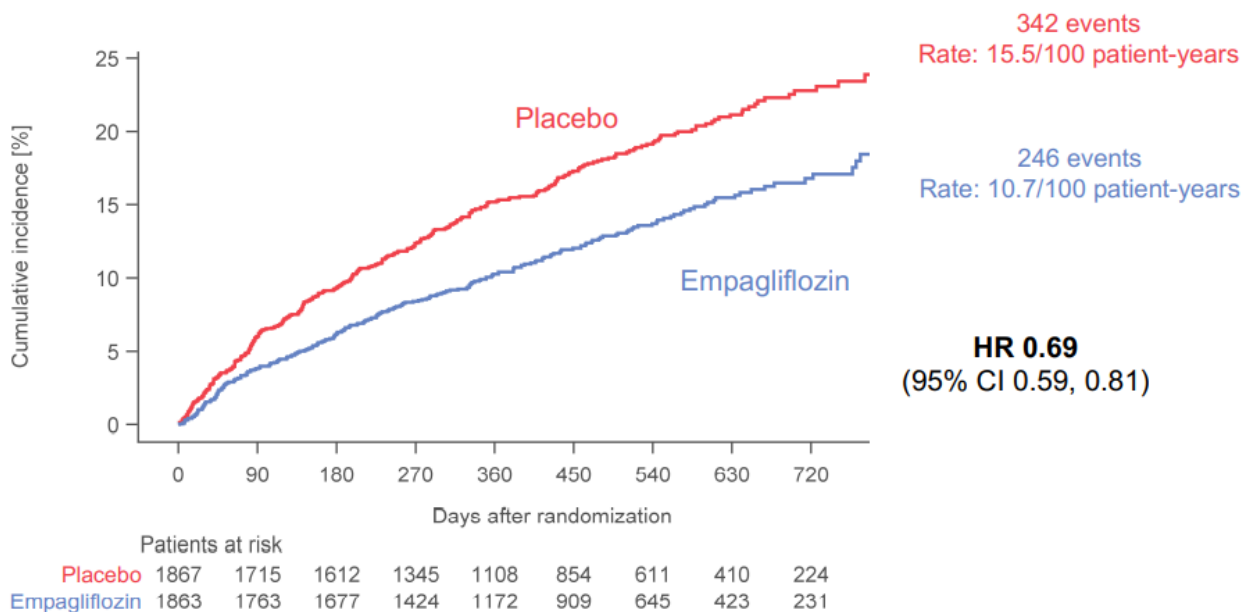
Tabela 17. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)		PLC+SoC (N=1867)		HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	361 (19,4%)	15,8	462 (24,7%)	21	0,75 (0,65; 0,86) p<0,001; NNT=19 (95% CI: 13; 37)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	246 (13,2%)	10,7	342 (18,3%)	15,5	0,69 (0,59; 0,81)
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	187 (10,0%)	7,6	202 (10,8%)	8,1	0,92 (0,75; 1,12)

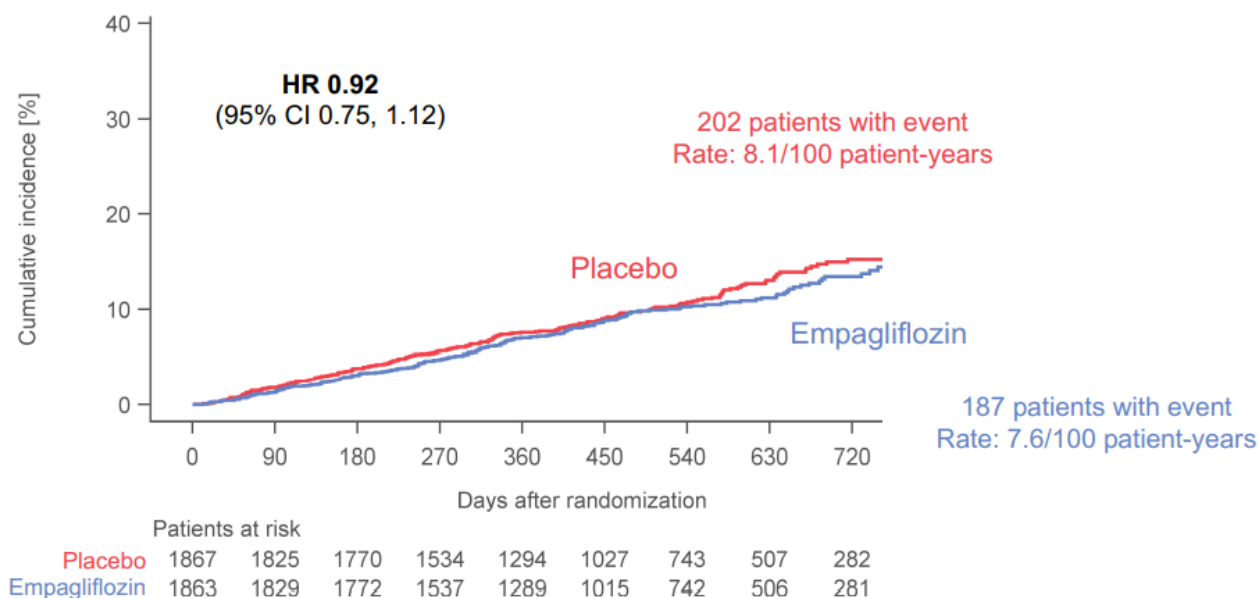


No. at Risk										
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Rycina 1. Skumulowana częstość wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego [Packer 2020]



Rycina 2. Skumulowany czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca [Packer 2020]

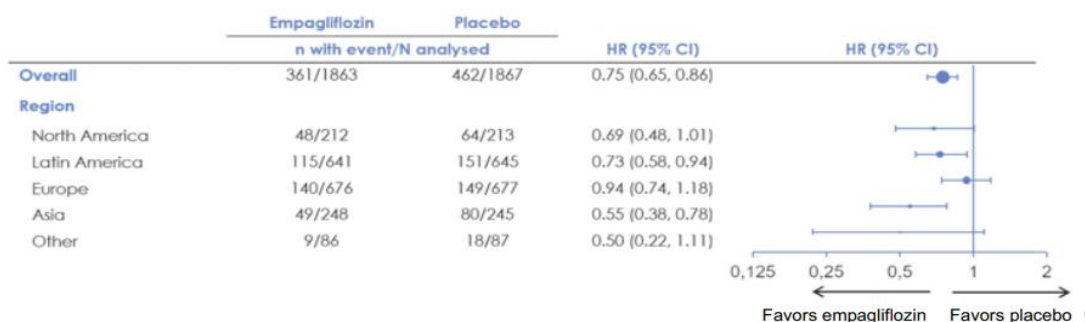


Rycina 3. Skumulowana częstość wystąpienia śmierci z przyczyny sercowo-naczyniowej [Packer 2020]

Analiza I-rzędowego punktu końcowego z podziałem na regiony wskazuje na nieistotnie statystyczną redukcję ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub pogorszenia niewydolności serca w grupie EMPA+SoC, porównując do PLC+SoC, dla Europy (HR=0,94 (95%CI: 0,74; 1,18)). Jednocześnie, uwzględnienie w definicji I-rzędowego punktu końcowego dodatkowo zdarzeń zaostrzenia niewydolności serca leczonych ambulatoryjnie (uwzględnienie specyfiki praktyki klinicznej w Europie, tzn. częstszego leczenia zaostrzenia niewydolności serca w trybie ambulatoryjnym) spowodowało zwiększenie liczby ocenianych zdarzeń u pacjentów europejskich w porównaniu do chorych uczestniczących w badaniu w pozostałych regionach geograficznych. W tym przypadku porównanie EMPA+SoC do PLC+SoC dla regionu Europa dało istotny statystycznie wynik na korzyść EMPA+SoC (HR= 0,74 (95%CI: 0,62; 0,90)).

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPEROR-Reduced zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Szczegóły zostały przedstawione na wykresie poniżej oraz w AKL Wnioskodawcy. W AKL Wnioskodawcy na stronach 57-60 w rozdziale 5.4.1.2. HHF/CVD przedstawiono poszerzoną analizę w podgrupach względem regionu geograficznego i rasy/pochodzenia etnicznego”.



Region “other” refers to Australia and India

Rycina 4. I-rzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) – ocena z podziałem na regiony [Packer 2020]

Hospitalizacja lub zgon bez względu na przyczynę

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu lub hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC-SoC (39,9% vs 46,1%; **HR=0,81 (95% CI: 0,74; 0,90); p<0,0001**). Wyniki takie uzyskano również dla zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz dla zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zgon lub hospitalizacji – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)		PLC+SoC (N=1867)		HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę	743 (39,9%)	38,4	860 (46,1%)	47,3	0,81 (0,74; 0,90) p<0,0001
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowych	556 (29,8%)	26,1	674 (36,1%)	33,4	0,78 (0,70; 0,87) p<0,0001
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	407 (21,8%)	17,8	512 (27,4%)	23,3	0,76 (0,67; 0,87) p<0,0001

W badaniu EMPEROR-Reduced analizowano również szereg innych złożonych punktów końcowych. Wyniki zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

Hospitalizacje z powodu niewydolności serca

Tak jak wskazano w opisie wyników dla składowych I-rzędowego punktu końcowego, w badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów z grupy EMPA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PLC+SoC w zakresie czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (**HR=0,69 (95%CI: 0,59; 0,81), p<0,0001**). Dodatkowo, istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej EMPA odnotowano dla: czasu do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu niewydolności serca (**HR=0,71 (95%CI: 0,61; 0,82), p<0,0001**), czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych dodatnich lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej (**HR=0,75 (95%CI: 0,57; 0,98), p=0,03**), czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej leczenia na oddz. kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej (**HR=0,65 (95%CI: 0,50; 0,85), p=0,002**), całkowitej liczby (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu niewydolności serca (**HR=0,70 (95%CI: 0,58; 0,85), p=0,0003**), całkowitej liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych dodatnich lub interwencji mechanicznej (**HR=0,64 (95%CI: 0,47; 0,87), p=0,005**) oraz całkowitej liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej (**HR=0,67 (95%CI: 0,50; 0,90), p=0,008**).

Czas trwania hospitalizacji związanej z niewydolnością serca był zbliżony w grupach EMPA+SoC i PLC+SoC. Mediana (IQR) czasu trwania hospitalizacji z powodu niewydolności serca wyniosła 8,0 dni (IQR: 5; 15) wśród pacjentów leczonych empagliflozyną i 9,0 dni (IQR: 6; 15) wśród chorych przyjmujących placebo.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również dodatkowe wyniki analizy w podgrupach.

Tabela 19. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)		PLC+SoC (N=1867)		HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca	246 (13,2%)	10,7	342 (18,3%)	15,5	0,69 (0,59; 0,81) p<0,0001
Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu niewydolności serca	317 (17%)	14,2	429 (23%)	20,1	0,71 (0,61; 0,82) p<0,0001

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)		PLC+SoC (N=1867)		HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej	91 (4,9%)	3,8	120 (6,4%)	5,0	0,75 (0,57; 0,98) p=0,03
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej leczenia na oddz. kardiologicznym lub oddz. intensywnej opieki medycznej	89 (4,8%)	3,7	139 (7,3%)	5,7	0,65 (0,50; 0,85) p=0,002
Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863) n zdarzeń		PLC+SoC (N=1867) n zdarzeń		HR (95%CI)
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu niewydolności serca†§	388		553		0,70 (0,58; 0,85) p=0,0003
Całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej	116		186		0,64 (0,47; 0,87) p=0,005
Całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wymagających opieki na oddz. kardiologicznym lub oddz. intensywnej opieki medycznej	118		171		0,67 (0,50; 0,90) p=0,008

† we wszystkich innych punktach końcowych uwzględniających zdarzenie hospitalizacji z powodu niewydolności serca brano pod uwagę wyłącznie hospitalizacje "kwalifikowane". Warunkiem zakwalifikowania zdarzenia jako hospitalizacji HF (ang. adjudicated heart failure hospitalization) było wystąpienie u pacjenta istotnego pogorszenia stanu klinicznego i intensyfikacji leczenia niewydolności serca, a także co najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalu, a w przypadku niestosowania leczenia dożylnego – co najmniej 24-godzinny.

‡ w grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC, w okresie obserwacji w badaniu liczby pacjentów hospitalizowanych 1, 2 i ≥3-krotnie z powodu HF wyniosły, odpowiednio, 160 vs 231, 50 vs 61 oraz 36 vs 50;

§ liczba hospitalizacji wymagających zastosowania: wyłącznie doustnych diuretyków; wyłącznie diuretyków i.v.; wazodilatorów i.v.; wazopresorów i.v. i leków inotropowych "+"; interwencji mechanicznej lub chirurgicznej była, w przypadku każdej z kategorii, niższa w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC, odpowiednio 15 vs 27; 204 vs 266; 36 vs 54; 92 vs 152 oraz 24 vs 34.

Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów z grupy EMPA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PLC+SoC w zakresie punktów końcowych tj. czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej (**HR=0,75 (95%CI: 0,97; 0,85); p<0,0001**) oraz całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej (**HR=0,78 (95%CI: 0,67; 0,91); p=0,001**). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)			PLC+SoC (N=1867)			HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej	452 (24,3%)	-	21,2	570 (30,5%)	-	28,3	0,75 (0,67; 0,85) p<0,0001
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej	-	819	-	-	999	-	0,78 (0,67; 0,91) p=0,001

Hospitalizacje bez względu na przyczynę

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów z grupy EMPA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PLC+SoC w zakresie punktów końcowych tj. czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę (**HR=0,82 (95%CI: 0,74; 0,90); p<0,0001**), całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę (**HR=0,85 (95%CI: 0,75; 0,95); p=0,007**) oraz całkowita

liczba hospitalizacji wymagająca podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych dodatknych (HR=0,67 (95%CI: 0,50; 0,88); p=0,005). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Hospitalizacje bez względu na przyczynę – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)			PLC+SoC (N=1867)			HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę	688 (36,9%)	-	35,6	796 (42,6%)	-	43,8	0,82 (0,74; 0,90) p<0,0001
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę	-	1364	-	-	1570	-	0,85 (0,75; 0,95) p=0,007
Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"	-	155	-	-	239	-	0,67 (0,50; 0,88) p=0,005

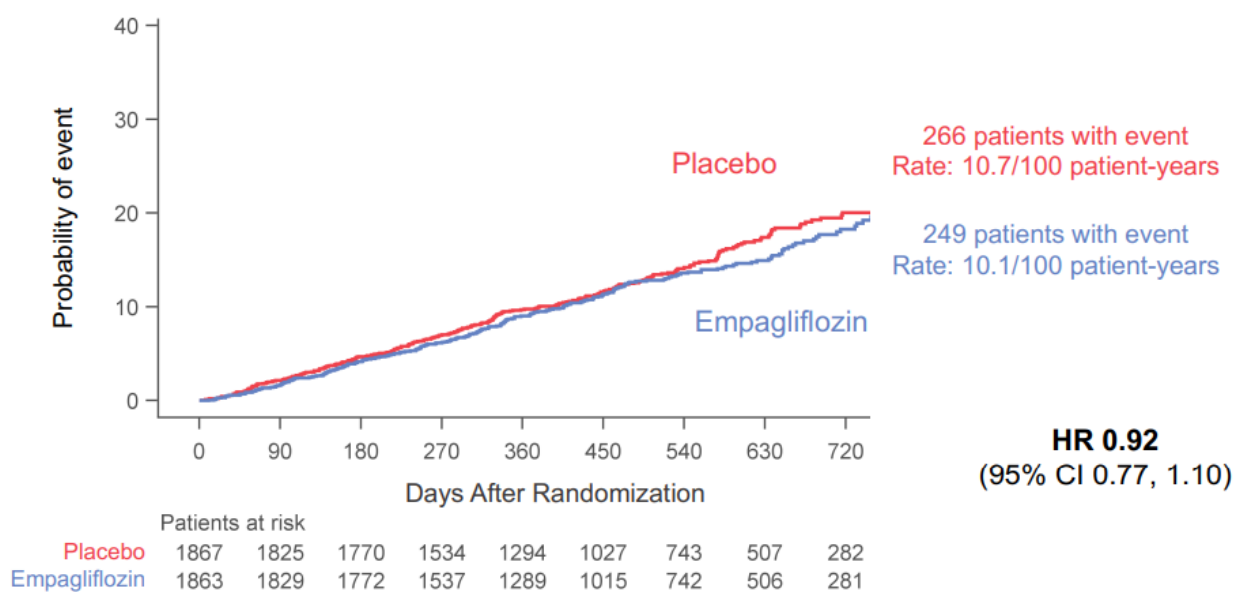
Zgon bez względu na przyczynę

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą EMPA+SoC, a grupą stosującą PLC+SoC w zakresie punktu końcowego jakim jest zgon bez względu na przyczynę (HR=0,92 (95% CI: 0,77; 1,10)).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli i na wykresie poniżej. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach.

Tabela 22. Zgon bez względu na przyczynę – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)		PLC+SoC (N=1867)		HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Zgon bez względu na przyczynę	249 (13,4%)	10,1	266 (14,2%)	10,7	0,92 (0,77; 1,10)



Rycina 5. Skumulowany czas do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [Packer 2020]

Zmiana klasy NYHA

W badaniu EMPEROR-Reduced oszacowano ilorazy szans poprawy i pogorszenia objawów niewydolności serca prowadzących do zmiany klasy wg NYHA w okresie pierwszych 52. tygodni leczenia. Wyniki zostały przedstawione wyłącznie w formie graficznej (nie podano liczb pacjentów, u których doszło do poprawy/pogorszenia w klasie NYHA, ani wyliczonych wartości OR).

Z analizy przedstawionego w publikacji Packer 2021a wykresu wynika, że w każdym z analizowanych punktów czasowych, tj. po 4., 12., 32. i 52. tygodniach leczenia, szansa uzyskania poprawy w klasie NYHA u chorych w grupie EMPA+SoC była statystycznie istotnie wyższa, niż u pacjentów w grupie PLC+SoC; wartości p opisanych różnic pomiędzy porównywanymi grupami wynosiły, odpowiednio, 0,004; 0,04; 0,003 i 0,005. Z kolei szansa pogorszenia w klasie NYHA u chorych w grupie EMPA+SoC była statystycznie istotnie niższa, niż u pacjentów w grupie PLC+SoC; wartości p opisanych różnic wynosiły, odpowiednio, 0,03; 0,003; 0,04 i 0,049. Ogółem, pacjenci otrzymujący empagliflozynę mieli od 20% do 40% większą szansę uzyskania poprawy w klasie NYHA, oraz 20% do 40% mniejszą szansę pogorszenia wyniku oceny klasy NYHA.

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca

Kwalifikowane zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca wystąpiły u niewielkich odsetków chorych, z częstością porównywalną w grupach EMPA+SoC i PLC+SoC, odpowiednio: zawał serca – u 1,0% vs 1,1% pacjentów, udar – u 2,1% vs 1,9% pacjentów i przejściowy napad niedokrwienny – u 0,4% vs 0,4% chorych. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N= 1863)	PLC+SoC (N=1867)	RR (95%CI)*	RD (95%CI)*
Zawał serca	19 (1,0%)	20 (1,1%)	0,95 (0,51; 1,78) p=0,8774	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8774
Udar	40 (2,1%)	35 (1,9%)	1,15 (0,73; 1,79) p=0,5538	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5534
Przemijający napad niedokrwienny	7 (0,4%)	7 (0,4%)	1,00 (0,35; 2,85) p=0,9968	0,00 (0,00; 0,00) p=0,9968

* obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

Zmiana wartości eGFR

W badaniu EMPEROR-Reduced w obu porównywanych grupach zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości eGFR, jednakże oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie mniejszy w grupie EMPA+SoC w porównaniu do PLC+SoC – 0,55 ml/min/1,73 m² vs 2,28 ml/min/1,73 m². Różnica na korzyść empagliflozyny, świadcząca na spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; **MD=1,73 (95% CI: 1,10; 2,37) ml/min/1,73 m², p<0,001**.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach.

Tabela 24. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD)		MD (95%CI)
	EMPA+SoC (N= 1863)	PLC+SoC (N=1867)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	-0,55 (9,93*)	-2,28 (9,94*)	1,73 (95% CI: 1,10; 2,37)†, p < 0,001

* obliczenia własne na podstawie danych zawartych w publikacjach.

† wartość skorygowana (ang. adjusted): dynamikę (ang. slope) zmian wartości eGFR analizowano na podstawie danych uzyskanych w okresie leczenia, w modelu efektów losowych uwzględniającym jako współzmiennne wiek, wyjściową wartość eGFR, płeć, region, wyjściową wielkość LVEF, wyjściową obecność cukrzycy oraz interakcję eGFR z czasem i leczenia z czasem.

Pogorszenie czynności nerek

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano, że leczenie empagliflozyną dodane do SoC związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pogorszenia czynności nerek, zdefiniowanego jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o 50% względem placebo dodanego do SoC: 1,6% vs 3,1% (**HR=0,50 (95% CI: 0,32; 0,77)**).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach.

Tabela 25. Pogorszenie czynności nerek – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N=1863)		PLC+SoC (N=1867)		HR (95%CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Pogorszenie czynności nerek*	30 (1,6)	1,6	58 (3,1)	3,1	0,50 (0,32; 0,77)

* rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Jakość życia i objawy choroby

W ocenie wpływu leczenia empagliflozyną na jakość życia pacjentów i objawy niewydolności serca wykorzystano kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (ang. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ).

Analizowano trzy następujące wskaźniki wyliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów w kwestionariuszu: wynik kliniczny (ang. Clinical Summary Score, KCCQ-CSS), całkowity wynik w skalach objawów (ang. Total Symptom Score, KCCQ-TSS) oraz wynik całkowity (ang. Overall Summary Score, KCCQ-OSS). Na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego, KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, a KCCQ-OSS obejmuje CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia.

Ocenie w badaniu poddano prawdopodobieństwo wystąpienia zmiany istotnej klinicznie (MCID=5 pkt, a także 2-krotności i 3-krotności MCID), tj. poprawy lub pogorszenia w zakresie wymienionych wskaźników, po 3, 8 i 12 miesiącach leczenia oraz średnią zmianę w okresie 3, 8 i 12 mies. (52 tygodni) od rozpoczęcia leczenia.

Istotna klinicznie poprawa wyniku w KCCQ

W badaniu EMPEROR-Reduced we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, leczenie empagliflozyną było związane z większą szansą wystąpienia klinicznie istotnej (≥ 5 pkt) poprawy jakości życia i/lub złagodzenia objawów choroby ocenionych w skali KCCQ, we wszystkich analizowanych wskaźnikach. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była wyższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 22% (**OR = 1,22 [95% CI: 1,05; 1,41]**), 17% (**OR = 1,17 [95% CI: 1,01; 1,36]**) i 16% (**OR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,35]**) w porównaniu z pacjentami w grupie PLC+SoC. Wszystkie wyniki były istotne statystycznie.

Pozostałe przedstawione wyniki wskazują ponadto, że dodanie EMPA do SoC zwiększa także szanse uzyskania poprawy wskaźników KCCQ o ≥ 10 i ≥ 15 punktów, czyli o dwukrotność i 3-krotność wartości stanowiącej minimalną różnicę istotną klinicznie, czyli poprawy wysoce istotnej klinicznie. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa uzyskania poprawy o wielkości dwukrotności MCID w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była wyższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, **22%**, **17%** i **9%** (wynik nieistotny statystycznie) względem PLC+SoC; a szansa uzyskania poprawy o wielkości trzykrotności MCID – o, odpowiednio, **17%**, **18%** i **18%**. Wszystkie wartości OR (także w ocenie po 3 i 8 mies. leczenia), z wyjątkiem poprawy KCCQ-OSS o ≥ 10 pkt po 12 miesiącach, były istotne statystycznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Istotna klinicznie poprawa wyniku w KCCQ – badanie EMPEROR-Reduced

Wielkość poprawy	EMPA+SoC vs PLC+SoC; OR (95%CI) ^		
	3 mies.†	8 mies.††	12 mies.†††
KCCQ-CSS			
≥ 5 pkt [MCID]	1,20 (1,05; 1,37)	1,20 (1,04; 1,37)	1,22 (1,05; 1,41)
≥ 10 pkt [2×MCID]	1,26 (1,10; 1,44)	1,21 (1,06; 1,38)	1,22 (1,06; 1,40)

Wielkość poprawy	EMPA+SoC vs PLC+SoC; OR (95%CI) ^		
	3 mies.†	8 mies.††	12 mies.†††
≥ 15 pkt [3×MCID]	1,29 (1,12; 1,48)	1,20 (1,05; 1,38)	1,17 (1,01; 1,35)
KCCQ-TSS			
≥ 5 pkt [MCID]	1,31 (1,14; 1,49)	1,16 (1,01; 1,34)	1,17 (1,01; 1,36)
≥ 10 pkt [2×MCID]	1,28 (1,12; 1,46)	1,20 (1,05; 1,37)	1,17 (1,01; 1,35)
≥ 15 pkt [3×MCID]	1,24 (1,08; 1,42)	1,16 (1,01; 1,33)	1,17 (1,02; 1,35)
KCCQ-OSS			
≥ 5 pkt [MCID]	1,21 (1,06; 1,39)	1,30 (1,13; 1,49)	1,16 (1,01; 1,35)
≥ 10 pkt [2×MCID]	1,25 (1,09; 1,43)	1,18 (1,03; 1,35)	1,09 (0,95; 1,26)
≥ 15 pkt [3×MCID]	1,26 (1,10; 1,45)	1,20 (1,04; 1,37)	1,18 (1,02; 1,37)

^ wartości OR z 95% CI obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej, uwzględniającego wyjściowe wyniki w KCCQ, wiek, eGFR, region, wyjściową obecność cukrzycy, płeć i wielkość LVEF; pacjentom, którzy zmarli przed 3, 8 lub 12 miesiącem przypisywano brak poprawy w KCCQ.

† w grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1761 (brakujące dane: N = 76); w grupie PLC+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1737 (brakujące dane: N = 91), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS.

†† w grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1626 (brakujące dane: N = 103); w grupie PLC+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1575 (brakujące dane: N = 133), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS.

††† w grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1246 (brakujące dane: N = 102); w grupie PLC+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1226 (brakujące dane: N = 101), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS.

Istotne klinicznie pogorszenie wyniku w KCCQ

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, leczenie empagliflozyną było związane z istotnie niższą szansą wystąpienia klinicznie istotnego (≥ 5 pkt) pogorszenia jakości życia i/lub nasilenia objawów choroby ocenionych w skali KCCQ, we wszystkich analizowanych wskaźnikach. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była niższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 16% (**OR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]**), 13% (OR = 0,87 [95% CI: 0,75; 1,02]) i 16% (**OR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]**) niż w grupie kontrolnej. Wszystkie wartości OR (także w ocenie po 3 i 8 mies. leczenia), z wyjątkiem wyniku dla KCCQ-TSS w 12 mies., były istotne statystycznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Istotne klinicznie pogorszenie wyniku w KCCQ – badanie EMPEROR-Reduced

Wielkość poprawy	EMPA+SoC vs PLC+SoC; OR (95%CI) ^		
	3 mies.†	8 mies.††	12 mies.†††
KCCQ-CSS			
≥ 5 pkt [MCID]	0,75 (0,64; 0,87)	0,85 (0,73; 0,99)	0,84 (0,72; 0,98)
KCCQ-TSS			
≥ 5 pkt [MCID]	0,69 (0,59; 0,81)	0,81 (0,70; 0,95)	0,87 (0,75; 1,02)
KCCQ-OSS			
≥ 5 pkt [MCID]	0,78 (0,67; 0,92)	0,82 (0,70; 0,95)	0,84 (0,72; 0,98)

^ wartości OR z 95% CI obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej, uwzględniającego wyjściowe wyniki w KCCQ, wiek, eGFR, region, wyjściową obecność cukrzycy, płeć i wielkość LVEF; pacjentom, którzy zmarli przed 3, 8 lub 12 miesiącem przypisywano pogorszenie w KCCQ

† W grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1761 (brakujące dane: N = 76); w grupie PLC+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1737 (brakujące dane: N = 91), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS

†† W grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1626 (brakujące dane: N = 103); w grupie PLC+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1575 (brakujące dane: N = 133), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS

††† W grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1246 (brakujące dane: N = 102); w grupie PLC+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1226 (brakujące dane: N = 101), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS.

Średnia zmiana wyniku w KCCQ

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie

wszystkich trzech analizowanych wskaźników (CSS, TSS i OSS), niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 12-miesięcznym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła, odpowiednio, **1,61 (95% CI: 0,39; 2,84)**; **1,69 (95% CI: 0,40; 2,98)** i **1,52 (95% CI: 0,29; 2,74)** punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 3, 8 i 12 mies. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

Analiza wpływu dodania EMPA do SoC w zakresie poszczególnych subdomen kwestionariusza KCCQ wykazała na istotną statystycznie, utrzymującą się w kolejnych punktach czasowych obserwacji (3, 8 i 12 mies. od rozpoczęcia leczenia) poprawę względem PLC+SoC w postaci redukcji częstości występowania objawów (poprawa w skali częstości występowania objawów w 12 miesiącu o średnio **1,84 punktu [95% CI: 0,43; 3,26]**) oraz zmniejszenia obciążenia objawami choroby (poprawa w skali obciążenia objawami choroby w 12 miesiącu o średnio **1,49 punktu [95% CI: 0,17; 2,81]**). W pozostałych domenach KCCQ (ograniczenia funkcjonowania fizycznego, jakości życia i ograniczeń funkcjonowania społecznego) średnie różnice zmian również wskazywały (liczbowo) na wyższą jakość życia i/lub mniejsze nasilenie objawów choroby wśród pacjentów leczonych empagliflozyną, niż w grupie kontrolnej. Niemniej różnice pomiędzy grupami nie osiągały istotności statystycznej (ograniczenia funkcjonowania społecznego) lub były statystycznie istotne wyłącznie w krótszych okresach obserwacji (ograniczenia funkcjonowania fizycznego, jakość życia).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach.

Tabela 28. Średnia zmiana wyniku w KCCQ – badanie EMPEROR-Reduced

Wielkość poprawy	EMPA+SoC vs PLC+SoC; MD (95%CI) [^]		
	3 mies. (N=1755 vs 1732)	8 mies. (N=1618 vs 1568)	12 mies. (N=1239 vs 1218 os.)
Wskaźniki KCCQ			
KCCQ-CSS	1,94 (0,96; 2,93) p=0,0001	1,35 (0,28; 2,42) p=0,0132	1,61 (0,39; 2,84) p=0,0099
KCCQ-TSS	2,52 (1,46; 3,59) p<0,0001	1,64 (0,48; 2,79) p=0,0054	1,69 (0,40; 2,98) p=0,0104
KCCQ-OSS	1,77 (0,81; 2,73) p=0,0003	1,30 (0,22; 2,38) p=0,0186	1,52 (0,29; 2,74) p=0,0151
Subdomeny KCCQ			
Częstość występowania objawów	2,76 (1,60; 3,92)	1,58 (0,34; 2,82)	1,84 (0,43; 3,26)
Obciążenie objawami	2,26 (1,15; 3,37)	1,67 (0,47; 2,87)	1,49 (0,17; 2,81)
Ograniczenia funkcjonowania fizycznego	1,38 (0,19; 2,57)	1,11 (-0,17; 2,39)	1,41 (-0,08; 2,90)
Jakość życia	1,88 (0,69; 3,08)	1,43 (0,11; 2,75)	1,19 (-0,27; 2,64)
Ograniczenia funkcjonowania społecznego	1,10 (-0,33; 2,53)	0,94 (-0,66; 2,53)	1,33 (-0,47; 3,13)

[^] Różnice międzygrupowe obliczono metodą najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean differences), z korektą uwzględniającą wyjściowy wyn k w KCCQ, wiek, eGFR, region, obecność cukrzycy, płeć i wielkość LVEF.

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla takich punktów końcowych jak: wizyta na izbie przyjęć lub SOR, intensyfikacja leczenia diuretykami oraz nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPEROR-Reduced została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (po 1863 os. w każdej z badanych grup). Uwzględnione zdarzenia niepożądane obejmowały okres leczenia oraz czas do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych pochodzą z publikacji Packer 2020.

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76,2% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 78,5% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), jednak nie było istotne statystycznie (p=0,0924).

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 41,4% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 48,1% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosiło **0,86 (95% CI: 0,80; 0,93)**, a wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,0001$).

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 17,3% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 17,6% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13), jednak nie było istotne statystycznie ($p = 0,7956$).

Poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały z większą częstością w grupie EMPA+SoC niż w grupie PLC+SoC były:

- zakażenie narządów płciowych (różnica osiągnęła istotność statystyczną: **RR=2,58 (96%CI: 1,33; 5,01); p=0,0050**),
- zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej, powikłane zakażenie dróg moczowych, hipokaliemia, powikłane zakażenie narządów płciowych, epizod hiperglikemii u pacjentów bez cukrzycy typu 2, zakażenie dróg moczowych, hipotensja, zmniejszenie objętości płynów, złamanie kości oraz objawowa hipotensja (brak istotnych statystycznie różnic dla tych zdarzeń).

Poszczególnymi zdarzeniami, które występowały z mniejszą częstością w grupie EMPA+SoC niż w grupie PLC+SoC były:

- hiperkaliemia, ostre uszkodzenie nerek, epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz epizod hipoglikemii (brak istotnych statystycznie różnic dla tych zdarzeń).

Kwasica ketonowa nie wystąpiła u żadnego pacjenta.

Występowanie zdarzeń niepożądanych przeanalizowano także w populacji wydzielonej ze względu na wyjściowe stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (Ferreira 2021) lub inhibitorów neprylizyny (Packer 2021b), obciążenie objętościowe (Packer 2021c), a także wyjściową obecność cukrzycy (Anker 2021) lub przewlekłej choroby nerek (Zannad 2021). Terapia empagliflozyną w wymienionych podgrupach nie wiązała się z odmiennym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do głównej analizy.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane – badanie EMPEROR-Reduced

Punkt końcowy	EMPA+SoC, n/N (%)	PLC+SoC, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	1420/1863 (76,2%)	1463/1863 (78,5%)	0,97 (0,94; 1,00) p=0,0924	-0,02 (-0,05; 0,00) p=0,0921
Ciężkie zdarzenia niepożądane	772/1863 (41,4%)	896/1863 (48,1%)	0,86 (0,80; 0,93) p<0,0001	-0,07 (-0,10; -0,03) NNT = 16 (11; 29) p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia†	322/1863 (17,3%)	328/1863 (17,6%)	0,98 (0,85; 1,13) p=0,7956	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,7956
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Hipotensja	176/1863 (9,4%)	163/1863 (8,7%)	1,08 (0,88; 1,32) p=0,4591	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4589
Objawowa hipotensja	106/1863 (5,7%)	103/1863 (5,5%)	1,03 (0,79; 1,34) p=0,8309	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,8309
Zmniejszenie objętości płynów	197/1863 (10,6%)	184/1863 (9,9%)	1,07 (0,89; 1,30) p=0,4822	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,4821
Kwasica ketonowa	0/1863 (0,0%)	0/1863 (0,0%)	-	-
Epizod hipoglikemii††	27/1863 (1,4%)	28/1863 (1,5%)	0,96 (0,57; 1,63) p=0,8919	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8919
Epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2††	20/927 (2,2%)	22/926 (2,4%)	0,91 (0,50; 1,65) p=0,7523	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,7522
Epizod hipoglikemii u pacjentów bez cukrzycy typu 2††	7/936 (0,7%)	6/937 (0,6%)	1,17 (0,39; 3,46) p=0,7795	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7793
Zakażenie dróg moczowych	91/1863 (4,9%)	83/1863 (4,5%)	1,10 (0,82; 1,47) p=0,5347	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,5345

Punkt końcowy	EMPA+SoC, n/N (%)	PLC+SoC, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Powikłane zakażenie dróg moczowych	19/1863 (1,0%)	15/1863 (0,8%)	1,27 (0,65; 2,49) p=0,4918	0,00 (0,00; 0,01) p=0,4907
Zakażenie narządów płciowych	31/1863 (1,7%)	12/1863 (0,6%)	2,58 (1,33; 5,01) p=0,0050	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 99 (59; 299) p=0,0035
Powikłane zakażenie narządów płciowych	6/1863 (0,3%)	5/1863 (0,3%)	1,20 (0,37; 3,93) p=0,7630	0,00 (0,00; 0,00) p=0,7627
Złamanie kości	45/1863 (2,4%)	42/1863 (2,3%)	1,07 (0,71; 1,62) p=0,7449	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7448
Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej†	13/1863 (0,7%)	10/1863 (0,5%)	1,30 (0,57; 2,96) p=0,5315	0,00 (0,00; 0,01) p=0,5303
Ostre uszkodzenie nerek	175/1863 (9,4%)	192/1863 (10,3%)	0,91 (0,75; 1,11) p=0,3502	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3499
Hiperkaliemia	109/1863 (5,9%)	127/1863 (6,8%)	0,86 (0,67; 1,10) p=0,2266	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,2259
Hipokaliemia	35/1863 (1,9%)	29/1863 (1,6%)	1,21 (0,74; 1,97) p=0,4500	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4493

† dane z publikacji Anker 2021

†† Stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl lub hipoglikemia wymagająca pomocy

‡ Dane dotyczące zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej były rejestrowane do końca trwania badania

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W załączniku 13 na stronach 116-122 w AKL Wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe wyniki pochodzące z badań, które zostały wykluczone z uwagi na nieodpowiedni punkt końcowy, tzn. punkty końcowe nie były uwzględnione w protokole przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie dla tej populacji chorych (badania EMPERIAL-Reduced, SUGAR-DM-HF i Empire HF Exercise) oraz z uwagi na niespełnienie kryterium populacji, tzn. do badania włączano chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego niezależnie od obecności przewlekłej niewydolności serca (badanie Dziewięćka 2020).

W niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie podsumowania wyników z badania EMPERIAL-Reduced. Było to badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione z grupą kontrolną, mające na celu oszacowanie wpływu empagliflozyny (10 mg 1 x dziennie) na tolerancję wysiłku fizycznego oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów w porównaniu do placebo, wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≤40%) otrzymujących optymalne leczenie standardowe. Ponadto kryterium włączenia była przebyta odległość w teście 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walk test, 6MWT) podczas screeningu i w momencie wyjściowej oceny parametrów w zakresie 100-350 metrów. W badaniu wzięło udział 312 pacjentów w wieku średnio 69 lat. Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca obejmowała: diuretyki (n = 294; 94,2%), beta-blokery (n = 295; 95%), MRA (n = 182; 58%), ACEi lub ARB (n = 173; 55%) i ARNI (n = 114; 37%).

Badanie wykazało:

- brak różnic w zakresie zmiany wyjściowego dystansu przebytego w 6MWT po 6 i 12 tygodniach leczenia (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy EMPA, a PLC w 12 tygodniu obserwacji: -4,0 m (95%CI: -16,0; 6,0), p=0,42));
- brak różnicy w zmianie nasilenia objawów przewlekłej niewydolności serca ocenionej za pomocą KCCQ-TSS, jednakże pacjenci leczeni empagliflozyną mieli większą szansę na odpowiedź na leczenie ocenioną wspomnianym kwestionariuszem wyrażoną jako wzrost wyniku o co najmniej 5 punktów (OR = 1,83; 95% CI: 1,12; 2,98), jak i o co najmniej 8 punktów (OR = 1,66; 95% CI: 1,02; 2,72);
- zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych według Clinical Congestion Score (MD = -0,31; 95% CI: -0,53; -0,09) przy braku różnicy w CHQ-SAS;

- brak różnicy w zmianie stężenia NT-proBNP we krwi;
- mniejsze ryzyko intensyfikacji leczenia diuretycznego (HR = 0,27; 95% CI: 0,12; 0,63) i leczenia diuretykami pętlowymi (HR = 0,18; 95% CI: 0,06; 0,52) w grupie leczonej empagliflozyną.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Jardiance):

W ChPL Jardiance wskazano, że do badania EMPEROR-Reduced włączono 3 730 pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową, którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 10,6%; placebo: 9,9%). Ciężką hipoglikemię (zdarzenia wymagające interwencji) obserwowano wyłącznie u pacjentów z cukrzycą. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach. W badaniu niewydolności serca EMPEROR-Reduced nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych.

Działaniami niepożądanymi empagliflozyny występującymi bardzo często (tj. $\geq 1/10$) są:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, oraz
- zaburzenia naczyniowe w postaci: zmniejszenie objętości płynów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica ketonowa

U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy. Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

Niewydolność nerek

We wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min dawka dobową empagliflozyny jest ograniczona do 10 mg. Nie zaleca się stosowania empagliflozyny w przypadku wartości eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej 30 ml/min.

We wskazaniu niewydolność serca nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z wartością eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem

zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Przewlekła choroba nerek

Istnieje doświadczenie dotyczące stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) z albuminurią i bez albuminurii. Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2.

Inne

W przypadku leczenia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2 stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny można rozpocząć lub kontynuować leczenie do wartości eGFR równej 20 ml/min/1,73 m² lub wartości CrCl równej 20 ml/min.

Z uwagi na ograniczone doświadczenie w leczeniu u pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Jardiance przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Na stronie EMA odnaleziono informację z ostrzeżeniem skierowanym do osób wykonujących zawody medyczne, 25 lutego 2016 roku⁴ EMA potwierdziła zalecenie dotyczące minimalizacji ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors> [dostęp: 14.12.2021 r.]

u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Po dokonaniu przeglądu EMA zaleciła aktualizację charakterystyk produktów leczniczych inhibitorów SGLT2 w celu wymienienia cukrzycowej kwasicy ketonowej jako rzadkiego działania niepożądanego (dot. do 1 na 1000 pacjentów). Pracownicy służby zdrowia powinni zachować ostrożność stosując inhibitory SGLT2 u pacjentów z czynnikami ryzyka kwasicy ketonowej i informować pacjentów o tych czynnikach. Należą do nich niska zdolność trzustki do wytwarzania insuliny, nagły spadek dawki insuliny przez pacjenta, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (z powodu choroby, operacji lub nadużywania alkoholu) lub stany, które mogą ograniczać przyjmowanie pokarmów lub prowadzić do ciężkiego odwodnienia.

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/ nowe informacje dot. bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). Odnalezione komunikaty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Komunikaty dot. bezpieczeństwa leku Jardiance Agencji Leków i Żywności (FDA).

Okres, link	Nazwa produktu, handlowa (substancja czynna) lub klasa produktów	Potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowa informacja dot. bezpieczeństwa	Dodatkowe informacje
kwiecień – czerwiec 2015	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	Udar i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych
lipiec - wrzesień 2015	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	urosepsa	Zaktualizowano sekcje „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, „Działania niepożądane” i „Porady dla pacjenta” na etykietach i etykietach pacjentów, aby uwzględnić urosepsję.
październik - grudzień 2015	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	Ostre uszkodzenie nerek	Sekcje „Dawkowanie i sposób podawania”, „Przeciwwskazania”, „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i/lub „Działania niepożądane” oznakowania produktu zawierającego inhibitor SGLT2 zostały zaktualizowane od maja 2016 r. do grudnia 2016 r. w celu uwzględnienia ryzyka ostrego uszkodzenia nerek.
styczeń - marzec 2017	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	Kamica nerkowa	Na podstawie dostępnych informacji FDA zdecydowała, że w tej chwili nie jest konieczne żadne działanie.
kwiecień - czerwiec 2017	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	Ostre zapalenie trzustki	FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych
październik – grudzień 2017	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	Zgorzel Fourniera	FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych
październik - grudzień 2020	SGLT2 inhibitory, w tym Jardiance (empagliflozyna)	Cukrzycowa kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą typu 1	FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁵, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Jardiance od czasu wprowadzenia leku na rynek to 21 516.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w tym zakażenia grzybicze – 1205; infekcje dróg moczowych – 1087; zgorzel Fourniera – 337), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (w tym cukrzycowa kwasica ketonowa – 1902; kwasica ketonowa – 669; euglikemiczna cukrzycowa kwasica ketonowa – 542), badania diagnostyczne (w tym zmniejszona waga – 990; podwyższony poziom glukozy we krwi – 783; wzrost hemoglobiny glikozylowanej – 353), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zmęczenie – 422; lek nieskuteczny -387; pragnienie -367).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Jardiance (empagliflozyna) odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 31. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

⁵ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 15.12.2021 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 774
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 190
Badania diagnostyczne	1 596
Zaburzenia żołądka i jelit	1 542
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 495
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 444
Zaburzenia układu nerwowego	1 113
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 029
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	949
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	705
Zaburzenia serca	553
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	419
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	340
Procedury medyczne i chirurgiczne	328
Uwarunkowania społeczne	327
Zaburzenia naczyniowe	323
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	276
Zaburzenia w obrębie oka	154
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	123
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	102
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	102
Zaburzenia układu immunologicznego	72
Zaburzenia ucha i błędnika	62
Zaburzenia endokrynologiczne	39
Zaburzenia psychiczne	23
Kwestie związane z produktem	23
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3

Z danych na dzień 18.12.2021⁶ r. u chorych leczonych lekiem Jardiance (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania – 3 774; zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 3 190; badaniami diagnostycznymi – 1 596; zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi – 1 542 oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania 1 495.

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku trzy główne cele leczenia pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory to: 1) zmniejszenie śmiertelności, 2) zapobieganie powtarzającym się hospitalizacjom z powodu pogorszenia niewydolności serca oraz 3) poprawa stanu klinicznego, zdolności funkcjonalnych oraz jakości życia.

Analiza kliniczna opiera się na jednym, podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z grupą kontrolną porównującym przyjmowanie terapii standardowej z empagliflozyną lub z placebo. Badanie to zostało ocenione narzędziem Cochrane Collaboration jako badanie o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego. W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie zidentyfikował badań skuteczności praktycznej (należy zauważyć, że produkt leczniczy Jardiance w niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową został zarejestrowany 17 czerwca br.). W większości przypadków opublikowane przeglądy systematyczne odnoszą się do zastosowania inhibitorów SGLT2 ogółem. Jedynym badaniem dla zastosowania empagliflozyny w HFrEF jakie zostało zidentyfikowane w ramach ich realizacji jest badanie EMPEROR-Reduced włączone do AKL Wnioskodawcy.

W badaniu tym odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC (19,4% vs 24,7%; **HR=0,75 (95% CI: 0,65; 0,86); p<0,001**). Dla poszczególnych składowych tego punktu końcowego

⁶ <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 21.12.2021 r.]

uzyskano wynik istotny statystycznie (hospitalizacja z powodu niewydolności serca – **HR=0,69 (95%CI: 0,59; 0,81)**) oraz wynik nieistotny statystycznie (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – HR=0,92 (95%CI: 0,75; 1,12)). Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą EMPA+SoC, a grupą stosującą PLC+SoC w zakresie punktu końcowego jakim jest zgon bez względu na przyczynę (HR=0,92 (95% CI: 0,77; 1,10)). W najdłuższym dostępnym, 12-miesięcznym okresie obserwacji, średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła, odpowiednio, **1,61 (95% CI: 0,39; 2,84); 1,69 (95% CI: 0,40; 2,98)** i **1,52 (95% CI: 0,29; 2,74)** punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 3, 8 i 12 mies. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76,2% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 78,5% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), jednak nie było istotne statystycznie (p=0,0924).

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 41,4% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 48,1% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosiło **0,86 (95% CI: 0,80; 0,93)**, a wynik ten był istotny statystycznie (p<0,0001).

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 17,3% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 17,6% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13), jednak nie było istotne statystycznie (p=0,7956).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych (HFREF, z ang. Heart Failure with reduced Ejection Fraction).”

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Jardiance (empagliflozyna, EMPA) podawanym w połączeniu ze stosowaniem optymalnego leczenia standardowego (ang. Standard of Care, SoC) porównano ze stosowaniem SoC u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 33-letni horyzont czasowy, zakładając, że odpowiada on dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnionej populacji docelowej.

Model

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedłożył model Markowa, w którym z poziomu kohorty modelowane są przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi (ang. cohort-level Markov state-transition model) wykonany w programie Microsoft Excel. Model opiera się na czterech stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o ocenę według kwestionariusza KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score) oraz stanie terminalnym - zgon.

Wyróżnione w modelu stany zdrowotne:

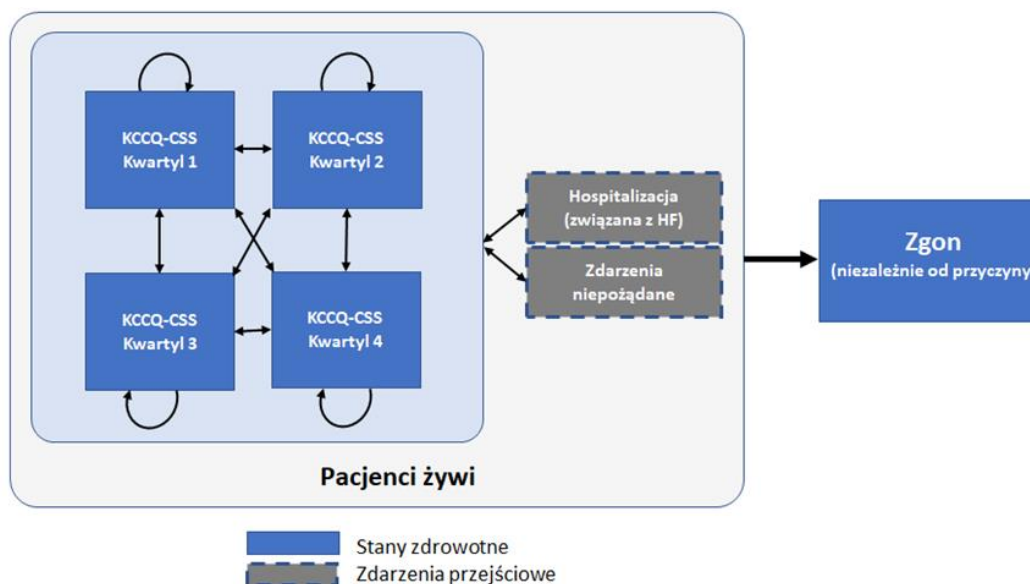
- pierwszy kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 0 do 54;
- drugi kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 55 do 74;
- trzeci kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 75 do 89;
- czwarty kwartyl: wynik KCCQ-CSS w przedziale od 90 do 100;
- zgon.

W cyklu zero pacjentów przypisano do odpowiednich stanów, biorąc pod uwagę proporcje zaobserwowane dla populacji wejściowej z badania EMPEROR-Reduced. Po otrzymaniu leczenia (EMPA+SoC lub SoC) pacjenci mogą przechodzić do pozostałych stanów lub pozostać w danym stanie lub przejść do stanu zgon. Przejście do stanu związanego z wyższym kwartylem odpowiada poprawie wyników zdrowotnych pacjenta i analogicznie, przejście do stanu związanego z niższym kwartylem odpowiada pogorszeniu stanu zdrowotnego pacjenta. Śmiertelność ogólną, śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, czas do przerwania leczenia dla poszczególnych interwencji zostały zaimplementowane w modelu przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych.

Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty, wartości użyteczności oraz prawdopodobieństwa wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń (np. hospitalizacji). Uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych.

Model globalny dostarczony przez Wnioskodawcę został przez autorów analizy dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 1 miesiąc. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając, że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie każdego cyklu modelu. Modelowano przebieg leczenia u jednego uśrednionego pacjenta.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 6. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populację zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Na podstawie danych z badania EMPEROR-Reduced określono kluczowe cechy demograficzne oraz kliniczne, historię chorób współistniejących oraz stosowane leczenie podstawowe pacjentów.

Podstawowe dane wejściowe dotyczące efektywności klinicznej wyznaczono uwzględniając dane z badania RCT EMPEROR Reduced (Packer 2020). Dla pacjentów przyjmujących EMPA+SoC lub SoC określono prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia oszacowane na podstawie szczegółowej analizy danych dotyczących KCCQ-CSS uwzględniając macierze przejścia, zawierające informacje dotyczące tego jaki odsetek pacjentów miesięcznie pozostaje w danym stanie, bądź też przechodzi do innego stanu na skutek poprawy stanu zdrowia lub progresji choroby.

Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca zaimplementowano w postaci miesięcznego ryzyka hospitalizacji. Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca modelowano przy pomocy rozkładu Poissona.

Śmiertelność ogólną oraz śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi wyznaczono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia uwzględniając dane KM (Kapłana-Meiera), modelując wyniki badania poza jego horyzont czasowy. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: rozkład wykładniczy; rozkład uogólniony gamma, rozkład Gomperta, log-normalny, log-logistyczny i rozkład Weibulla. Przeprowadzono analizę spełnienia założenia o proporcjonalności hazardu. Dopasowanie do wyników badania autorzy analizy ocenili wg skorygowanego kryterium informacyjnego (ang. corrected Akaike information criterion, AICc), kryterium bayesowskiego (ang. Bayesian Information Criterion BIC) oraz zasadności klinicznej długookresowych projekcji przeżycia.

Dodatkowo w modelu uwzględniono korektę o śmiertelność w populacji ogólnej dla zgonów z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi na podstawie tablic trwania życia w Polsce na rok 2019 (GUS 2020) i danych Eurostatu.

Do modelowania wyników śmiertelności ogółem ostatecznie zastosowano funkcję Weibulla. Alternatywne rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Na poniższej rycinie przedstawiono przyjęte w analizie oszacowane krzywe dla śmiertelności ogółem wraz z podziałem na uwzględnione w modelu stany zdrowotne.



Rycina 7. Przyjęte w modelu krzywe przeżycia całkowitego niezależnie od przyczyny zgonu

Do modelowania wyników śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV ostatecznie zastosowano funkcję Weibulla. Alternatywne rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Na poniższej rycinie przedstawiono przyjęte w analizie oszacowane krzywe dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV wraz z podziałem na uwzględnione w modelu stany zdrowotne.



Rycina 8. Przyjęte w modelu krzywe przeżycia całkowitego związanej ze zdarzeniami CV

Przerwania leczenia empagliflozyną zaimplementowano w modelu analogicznie jak wartości dla śmiertelności. Do modelowania przerwania leczenia ostatecznie zastosowano funkcję wykładniczą. Po przerwaniu leczenia empagliflozyną założono, że pacjenci w dalszym ciągu będą otrzymywać SoC.

Uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które zostały predefiniowane w protokole badania jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (w tym koszty EMPA i SoC);
- koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia;
- koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty zgonów związanych z przyczynami sercowo-naczyniowymi

Powyższe koszty oszacowano uwzględniając zużycie zasobów określone na podstawie danych pochodzących z: odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, danych literaturowych i danych z badania klinicznego EMPEROR-Reduced.

Koszty leków

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu leczenie przewlekłej niewydolności serca w ramach refundacji aptecznej i [REDACTED]

Tabela 32. [REDACTED]

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

W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL oraz dawkowaniem w badaniu EMPEROR-Reduced, w związku z tym opakowanie jednostkowe starcza na 28 dni terapii. Koszty refundacji leku Jardiance naliczono w każdym cyklu przy uwzględnieniu proporcji pacjentów pozostających na leczeniu. Miesięczny koszt leczenia z wykorzystaniem leku Jardiance [REDACTED].

Przy wyliczaniu kosztów leków stosowanych w ramach SoC wykorzystano dane NFZ dotyczące wielkości kwot refundacji za rok 2020. Dla każdej grupy terapeutycznej zidentyfikowano przypisaną jej w ramach listy refundacji aptecznej grupę limitową na podstawie Obwieszczenia MZ z 20.08.2021 r. Z każdej grupy limitowej wyodrębniono preparaty, które zostały wymienione w danych literaturowych jako leki o potwierdzonej skuteczności i rekomendowane do stosowania u pacjentów z przewlekłą HF oraz, które przekroczyły ustalony arbitralnie próg odciążenia 3% całkowitej kwoty refundacji w danej grupie limitowej w 2020 r. Na podstawie udziałów w kwocie refundacji dla każdego leku wyznaczono wagę, którą wykorzystano do wyznaczenia średniego ważonego kosztu refundacji za substancję przydzielone do odpowiadającej grupie terapeutycznej, grupie limitowej. Udziały pacjentów leczonych z wykorzystaniem poszczególnych grup terapeutycznych leków zaczerpnięto z charakterystyk kohorty badania EMPEROR-Reduced. W powyższym badaniu [REDACTED] pacjentów stosowało leki z grupy ARNI, jednak na potrzeby analizy kosztów Wnioskodawca wyzerował stosowanie leków z tej grupy, ze względu na brak ich refundacji w Polsce. W konsekwencji do oszacowania miesięcznego kosztu optymalnego leczenia farmakologicznego przewlekłej niewydolności serca przyjęto koszty miesięczne leków z grupy: ACEi, beta-blokerów, ARB, MRA oraz iwabradynę.

Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia

W ramach kosztów diagnostyki oraz monitorowania leczenia w modelu uwzględniono wyłącznie koszty wizyt lekarskich. Przyjęto założenie, że raz w miesiącu lekarz prowadzący będzie oceniał obecny stan pacjenta, natomiast dodatkowo pacjent będzie podlegał również ocenie przez lekarza specjalistę – kardiologa.

Roczną częstotliwość wizyt w poradni kardiologicznej oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2020 roku. Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są finansowane w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) w sposób ryczałtowy, niezależny od liczby udzielonych świadczeń, z tego względu nie będą one generowały dodatkowych kosztów. Koszt wizyty u lekarza specjalisty Wnioskodawca oszacował na podstawie kosztu jednostkowego świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, zgodnie z odpowiednim komunikatem DGL. Wyznaczono średni cykliczny koszt diagnostyki i monitorowania, który był naliczany w każdym cyklu modelu zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora.

Koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca

Na podstawie danych z badania EMPEROR-Reduced wyznaczono miesięczną częstość występowania hospitalizacji związanych z niewydolnością serca. Każdej hospitalizacji przypisano jednostkowy koszt wystąpienia, oszacowany na podstawie średnich kosztów hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) powiązanych z niewydolnością serca. Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano jako średni koszt jednostki hospitalizacji, ważony przy pomocy liczby hospitalizacji powiązanych z kodem ICD-10 I.50 w 2020 roku. Koszt ten był naliczany proporcjonalnie do liczby zdarzeń w każdym cyklu modelu

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Każdemu z uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych przypisano koszt pojedynczego wystąpienia. Dla poszczególnych AEs koszt ten oszacowano na podstawie trzech parametrów: kosztu leczenia ambulatoryjnego (koszt świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”), kosztu hospitalizacji (poprzez przypisanie zdarzeniu odpowiedniej Jednorodnej Grupy Pacjentów) oraz odsetka zdarzeń leczonych w warunkach szpitalnych. W analizie przyjęto założenie, że połowa przypadków AEs będzie wymagała opieki szpitalnej, a w drugiej połowie przypadków wystarczy wyłącznie leczenie ambulatoryjne.

Koszty zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi

Przy szacowaniu kosztu zgonu wywołanego zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci przed zgonem będą hospitalizowani. Do oszacowania kosztu posłużono się kosztami związanymi z niewydolnością serca i wykorzystano liczbę hospitalizacji zakończonych zgonem pacjenta do zważenia udziału poszczególnych świadczeń.

Tabela 33. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków			
[redacted]	[redacted]		Dane Wnioskodawcy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	ACEi	[redacted]	Do wyznaczenia udziałów i kosztów preparatów w ramach SoC posłużono się danymi literaturowymi (Szczeklik 2019), Obwieszczeniem MZ z 20.08.2021 r. oraz komunikatem Centrali NFZ dot. wielkości kwoty refundacji na dzień 01.09.2021 r. Udziały pacjentów leczonych z wykorzystaniem poszczególnych grup terapeutycznych leków pochodziły z charakterystyk kohorty badania EMPEROR-Reduced.
	BB	[redacted]	
	ARB	[redacted]	
	MRA	[redacted]	
	Iwabradyna	[redacted]	
[redacted]	[redacted]		
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia			
Wizyta lekarska		0,00	Ryczałt za wizytę w ramach POZ
Wizyta u lekarza specjalisty	jednostkowy	75,00	Świadczenie: W.12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu
	cykliczny	11,95	Świadczenie: W.12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu. Przeliczono względem rocznej częstotliwości oszacowanej na podstawie

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
			sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2020 r.
Całkowity koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	11,95		W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu, zgodnie z odpowiednim komunikatem DGL
Koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca			
Średni koszt hospitalizacji w ramach grupy E53G Niewydolność krążenia	4 018,92		Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano jako średni koszt jednostki hospitalizacji, ważony przy pomocy liczby hospitalizacji powiązanych z kodem ICD-10 I.50 w 2020 r. na podstawie danych z portalu <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> .
Średni koszt hospitalizacji w ramach grupy E52G Zaawansowana niewydolność krążenia	7 448,05		
Średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca ogółem	4 562,57		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego	Zakażenie dróg moczowych	868,81	Oszacowanie na podstawie trzech parametrów: kosztu leczenia ambulatoryjnego (świadczenie „W.12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, Komunikat DGL), koszt hospitalizacji (rozliczenie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów na podstawie danych z portalu <i>statystyki.nfz.gov.pl</i>) oraz odsetka zdarzeń leczonych w warunkach szpitalnych (przyjęto 50%).
	Grzybica narządów płciowych	1 856,60	
	Ostra niewydolność nerek	2 868,84	
	Uraz wątroby	2 087,14	
	Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	1 017,62	
	Niedociśnienie	1 742,06	
	Zdarzenie hipoglikemiczne	1 391,07	
Złamanie kości	1 210,78		
Oszacowany miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	ramię EMPA		Obliczono na podstawie kosztów jednostkowego wystąpienia oraz miesięcznych prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń.
	ramię SoC		
Koszty zgonów związanych z przyczyn sercowo-naczyniowych			
Średni koszt hospitalizacji zakończonych zgonem w grupie E53G Niewydolność krążenia	4 018,92		Oszacowano na podstawie kosztów hospitalizacji związanej z niewydolnością serca przy przyjęciu założenia, że wszyscy pacjenci przed zgonem będą hospitalizowani.
Średni koszt hospitalizacji zakończonych zgonem w grupie E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	7 448,05		
Średni koszt zgonu pacjenta związanego ze zdarzeniami CV	5 255,02		Oszacowanie na podstawie średniego kosztu hospitalizacji oraz udziału poszczególnych grup JGP.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed). W wyniku przeglądu odnaleziono publikacje Di Tanna 2021 (przegląd systematyczny badań zawierających użyteczności dla stanów zdrowia związanych z niewydolnością serca). Autorzy publikacji Di Tanna 2021 nie włączyli do przeglądu żadnej publikacji w której przedstawiono użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ. W związku z czym Wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie uzupełniające mające na celu zidentyfikowanie publikacji zawierających użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w populacji chorych na przewlekłą niewydolność serca.

Do uzupełniającego systematycznego przeglądu dotyczącego użyteczności dla stanów zdrowia ze względu na ocenę KCCQ w HF włączono dwa badania: McEwan 2020 (analiza kosztów efektywności oceniającą stosowanie dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową – zastosowano ocenę jakości życia, która wyklucza jedną z domen ocenianych podczas CSS) oraz McEwan 2021 (analiza kosztów-efektywności stosowania karboksymaltozy żelazowej w leczeniu chorych z niewydolnością serca z niedoborem żelaza z niedawnym epizodem ostrego HF – niezgodność populacji).

Wnioskodawca ostatecznie przyjął wartości użyteczności, dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, uzyskane na podstawie opracowanego liniowego modelu mieszanego z wykorzystaniem danych pochodzących z badania EMPEROR-Reduced (w badaniu oceniano jakość życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L).

Wartości użyteczności obliczono na podstawie odpowiednich danych z poziomu pacjenta i stanom EQ-5D-3L przypisano wartości użyteczności korzystając z polskiego ze-stawu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonego metodą TTO (ang. Time Trade-Off) (Golicki 2010). Wartości użyteczności wyznaczono na podstawie danych z badania EMPEROR-Reduced uwzględniając korektę o wartość użyteczności dla populacji ogólnej Polski (Golicki 2015).

Na podstawie wyników modelu obliczono łączne obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w okresie do roku od jego wystąpienia oraz wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta.

W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie w modelu alternatywnych wartości użyteczności. W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Tabela 34. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
KCCQ-CSS: Kwartył 1		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie liniowego modelu mieszanego z wykorzystaniem danych pochodzących z badania EMPEROR-Reduced, pracy Golicki 2010 i Golicki 2015
KCCQ-CSS: Kwartył 2		
KCCQ-CSS: Kwartył 3		
KCCQ-CSS: Kwartył 4	0,815	
Łączne obniżenie użyteczności po konieczności hospitalizacji		
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych		
Grzybica narządów płciowych		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie liniowego modelu mieszanego z wykorzystaniem danych pochodzących z badania EMPEROR-Reduced i pracy Golicki 2010
Uraz wątroby		
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej		
Zdarzenie hipogł kemiczne		
Złamanie kości		

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy - porównanie EMPA+SoC vs SoC – perspektywa NFZ

Parametr	EMPA+SoC	SoC

Parametr	EMPA+SoC	SoC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	4,24	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	0,19	
LY	5,81	5,63
Efekt inkrementalny LY [LYG]	0,18	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] ICUR [REDACTED] się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 166 758 PLN/QALY na dzień złożenia uzupełnień oraz 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku).

W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności po przeprowadzonej aktualizacji kosztów. [REDACTED]

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy - porównanie EMPA+SoC vs SoC – perspektywa wspólna

Parametr	EMPA+SoC	SoC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	4,24	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	0,19	
LY	5,81	5,63
Efekt inkrementalny LY [LYG]	0,18	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] ICUR [REDACTED] się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 166 758 PLN/QALY na dzień złożenia uzupełnień oraz 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku).

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 progowej⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Odnosnie szacunków wartości progowej z perspektywy płatnika publicznego, to w analizie Wnioskodawcy wskazano, że:

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości schematu EMPA+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę kierunkową, w której testowano alternatywne wartości parametrów, analizę scenariuszową, w której testowano alternatywne założenia modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza kierunkowa

Scenariusze kierunkowej analizy wrażliwości i wyniki generowane przez zmienione parametry względem analizy podstawowej, które wpływają na co najmniej +/- 10% zmianę wartości ICUR w stosunku do wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wybrane scenariusze i wyniki analizy kierunkowej

Wariant analizy kierunkowej				
p. NFZ				

⁷ 155 514 PLN/QALY

p. Wspólna				

Analiza scenariuszowa

[Redacted content]

Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości i wyniki generowane przez zmienione parametry względem analizy podstawowej, które wpływają na co najmniej +/- 10% zmianę wartości ICUR w stosunku do wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wybrane scenariusze i wyniki analizy scenariuszowej

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry, które zdaniem Wnioskodawcy, mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej: parametry dotyczące analizy przeżycia, prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi, zdarzenia niepożądane, użyteczności stanów zdrowia, obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami klinicznymi, koszty zdarzeń klinicznych i koszty monitorowania pacjenta. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji.

[Redacted content]

Przy aktualnym na dzień złożenia wniosku progu opłacalności kosztowej (155 514 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej wynosi [Redacted]. Poniżej przedstawiono wykres punktowy *scatter plot* przedstawiający rozrzut wyników dla poszczególnych symulacji.



Rycina 9. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania EMPA+SoC vs SoC [redacted]



Przy aktualnym na dzień złożenia wniosku progu opłacalności kosztowej (155 514 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej wynosi ok. [redacted]. Poniżej przedstawiono wykres punktowy *scatter plot* przedstawiający rozrzut wyników dla poszczególnych symulacji.



Rycina 10. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania EMPA+SoC vs SoC [redacted]

Dodatkowa analiza wrażliwości

W ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił dwa dodatkowe scenariusze, w których przyjęto:

- brak różnic dla śmiertelności ogółem, przy zachowaniu różnic w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (Scenariusz 1);
- brak różnic zarówno dla śmiertelności ogółem jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (Scenariusz 2).

Tabela 39. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości

Wariant analizy scenariuszowej	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza podstawowa*	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz 1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz 2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*Wyniki analizy podstawowej po przeprowadzonej aktualizacji kosztów w ramach uzupełnień wymagań minimalnych

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wnioskowaną populacją przedstawione w rozdziale 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”. Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Jardiance (empagliflozyna) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocena skuteczności technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykonana w oparciu o przegląd systematyczny. Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu EMPA+SoC w porównaniu z SoC pochodzą z badania EMPEROR-Reduced. Niektóre dane wejściowe do modelu z badania EMPEROR-Reduced pochodzą z nieopublikowanych źródeł.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy (33 lat), odpowiadający horyzontowi dożywołniemu.
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	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca ostatecznie przyjął wartości użyteczności, dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, uzyskane na podstawie opracowanego liniowego modelu mieszanego z wykorzystaniem danych pochodzących z badania EMPEROR-Reduced (w badaniu oceniano jakość życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L).
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „W ramach analizy ekonomicznej koniecznym było przygotowanie modelu przebiegu choroby uwzględniającego efekty leczenia empagliflozyną w horyzoncie dożywołniem, ekstrapolując tym samym wyniki badania klinicznego EMPEROR-Reduced na okres przekraczający czas obserwacji w badaniu. Związane jest to w oczywisty sposób z koniecznością przyjęcia arbitralnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się efektu leczenia, tempa progresji niewydolności serca czy też częstotliwości z jaką obserwowane są istotne klinicznie zdarzenia, jak hospitalizacje bądź efekty niepożądane. Powyższe zastrzeżenia należy traktować jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej, które jednak są naturalną cechą wszystkich analiz technologii medycznych, w których przyjmowany jest do-żywołni horyzont czasowy.”
- Niedojrzałość danych z badania EMPEROR-Reduced

„W ramach analizy ekonomicznej korzystano z danych z badania EMPEROR-Reduced z punktu odcięcia 29.04.2020, o medianie czasu obserwacji równej 16 miesięcy (opisanych również w publikacji Parker 2020). W ramach badania zaobserwowano zdarzenia związane z pierwszorzędnym punktem końcowym u 361 pacjentów w ramieniu empagliflozyny (19,4%) oraz 462 pacjentów w ramieniu placebo (24,7%), co pozwoliło na wykazanie istotnej statystycznie poprawy na korzyść wnioskowanej interwencji (HR = 0,75, 95% CI: 0,65 – 0,86, p < 0,001).

W modelu dokonano również ekstrapolacji danych z badania dotyczących przeżycia całkowitego (niezależnie od przyczyny zgonu oraz związanych wyłącznie ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi) i czasu trwania leczenia z wykorzystaniem empagliflozyny. W przypadku wszystkich wymienionych punktów końcowych wyznaczone na podstawie danych pierwotnych krzywe Kaplana-Meiera nie przekroczyły punktów, w których prawdopodobieństwa przeżycia wynoszą [] (równoważnie nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia). Ekstrapolacja powyższych danych na horyzont dożywołni (około 33 lat) związana jest zatem ze znaczną niepewnością – w analizie wykorzystano w tym celu modele parametryczne, które wykazały się dobrym dopasowaniem do danych z badania oraz pozytywnie przeszły walidację zewnętrzną z wynikami długookresowych badań obserwacyjnych.”

- Dopasowanie populacji badania klinicznego do wnioskowanej populacji pacjentów w Polsce

„Populacja docelowa, czyli dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową jest zasadniczo zgodna z populacją badania rejestracyjnego EMPEROR-Reduced, na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

Istotną różnicą pomiędzy badaniem a warunkami refundacyjnymi w Polsce jest natomiast możliwość stosowania leków z grupy ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny). W ramach badania EMPEROR-Reduced leki z grupy ARNi przyjmowało około [] pacjentów, natomiast w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia brak jest preparatów z tej grupy objętych refundacją – najwyższym

prawdopodobieństwem objęcia refundacją na moment sporządzania analizy jest lek Entresto® (sakubrytryl/walsartan), który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dnia 14.10.2016, pomimo której jednak nie został objęty refundacją.

Wedle ich szacunków w Polsce około [redacted] stosuje leki z grupy ARNi pomimo braku ich refundacji. W ramach analizy ekonomicznej zdecydowano się jednak nie naliczać kosztów ARNi, kierując się między innymi problemem z określeniem rzeczywistej ceny, po której nabywane są one w Polsce przez pacjentów. Reasumując powyższe rozważania, należy uznać, że problem stosowania leków z grupy ARNi jest w większym stopniu ograniczeniem dotyczącym oszacowania kosztów, niż dotyczącym efektywności klinicznej w rozważanej populacji pacjentów.”

- Brak istotności statystycznej w zakresie dla redukcji śmiertelności

„Badanie EMPEROR-Reduced wykazało przewagę empagliflozyny w połączeniu ze standardową terapią HF w stosunku do leczenia wyłącznie SoC w zakresie obniżenia śmiertelności, zarówno z przyczyn ogólnych (HR = 0,94, 95% CI: 0,79-1,06), jak i związanych wyłącznie ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (HR = 0,92, 95% CI: 0,75 1,12). W obu przypadkach badaniu zabrakło jednak mocy statystycznej (nie było ono zaprojektowane pod tym kątem) do wykazania istotności statystycznej powyższych różnic pomiędzy ramionami. W modelu ekonomicznym uwzględniono różnice w śmiertelności pomimo braku istotności statystycznej, co należy uznać za jedno z ograniczeń analizy. Jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości, w wariancie, w którym nie uwzględniono efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV wartość wskaźnika ICUR wzrosła do [redacted], natomiast w wariancie, w którym pominięto wpływ empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn ogólnych wzrosła ona do [redacted].”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania EMPEROR Reduced. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC. Odnotowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC. W kontekście powyższego wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednakże należy mieć na uwadze, że w badaniu nie zaobserwowano różnic dla punktu końcowego zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgon bez względu na przyczynę. Należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic w zakresie OS pomiędzy badanymi grupami. W ramach dodatkowej analizy wrażliwości testowano brak różnic zarówno dla śmiertelności ogółem jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Parametry kliniczne uzyskane z badania, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie. W analizie założono proporcjonalny efekt leczenia między pacjentami w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC, wskazując, iż: „przez większą część czasu krzywe Kaplana-Meiera dla ramienia interwencji oraz kontrolnego mają równoległy przebieg”.

Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy może być różna od populacji wnioskowanej. Analizy Wnioskodawcy zostały przeprowadzone na populacji pacjentów, którzy terapię empagliflozyną mieli dodaną do optymalnego leczenia standardowego. Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Jardiance nie precyzuje momentu rozpoczęcia leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa EMPA+SoC vs SoC względem SoC otrzymano na podstawie wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania fazy III EMPEROR-Reduced. Główne wyniki badania zostały opublikowane w pracy: Packer 2020. Badanie EMPEROR-Reduced zostało zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT03057977). Sponsorem badań była firma Boehringer Ingelheim oraz Eli Lilly. Dane wykorzystane w modelach Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Dodatkowo, razem z uzupełnieniem wymagań minimalnych przedstawiono dane aktualne na dzień złożenia uzupełnień.

Nie wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł. Szczegółowe dane dot. jakości życia pacjentów pochodzą z nieopublikowanych źródeł. Dane te zostały przedstawione Agencji.

Koszty

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dot. kosztów SoC, ze względu na błędne przypisanie kosztów poszczególnych substancji składających się na SoC. Wynik obliczeń analityków nie wpływa na wyniki analizy, ponieważ oceniane wskazanie zakłada dodanie EMPA do SoC, a co za tym idzie, koszt SoC nie stanowi kosztu różnicującego. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji”.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości, testowanie powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych oraz analizę poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel. Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy wyszukali analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny we wskazaniu leczenia przewlekłej niewydolności serca. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 publikacje (Bernfort 2020, Reifsnider 2020 oraz Kamstra 2018). Wyniki odnalezionych prac można uznać za zbliżone do prezentowanych w niniejszej AE. Skrócone wyniki odnalezionych analiz przedstawiono poniżej.

Tabela 41. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych przez Wnioskodawcę

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki
Bernfort 2020 (Szwecja)	<p>Interwencje: EMPA + SoC vs. SoC</p> <p>Populacja: chorzy z T2DM i CVD (HF); kryteria w oparciu o EMPA-REG OUTCOME</p> <p>Model: bd</p> <p>Technika analityczna: analiza przeżycia i wykorzystania opieki zdrowotnej</p> <p>Horyzont: 5 lat</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Użyteczność: bd</p> <p>Perspektywa: Szwecja, koszt w SEK</p> <p>Źródło danych klinicznych: Krajowy Rejestr Cukrzycy, region Östergötland, Szwecja (2012-2016)</p> <p>Próg efektywności kosztowej: bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • średni koszt opieki zdrowotnej: 6 859 SEK • Δ średnich 5-letnich kosztów opieki zdrowotnej: 2 342 SEK

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki
Reifsnider 2020 (Wie ka Brytania)	Interwencje: EMPA + SoC vs. SoC Populacja: chorzy z T2DM i HF Model: bd Technika analityczna: symulacja zdarzeń dyskretnych (z ang. Discrete Event Simulation); Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5%/rok Użyteczność: w oparciu o publikację Sullivan 2016 oraz z prospektywnego badania brytyjskiego Clarke 2004 Perspektywa: Wie ka Brytania, koszt w £ Źródło danych klinicznych: badanie EMPA-REG Próg efektywności kosztowej: 20 000 £/QALY	<ul style="list-style-type: none"> • ICUR: 2 093 £/QALY • Δ QALY: 0,65 • Δ koszty: 1 367 £
Kamstra 2019 (USA)	Interwencje: EMPA + SoC vs. SoC Populacja: chorzy z T2DM i CVD (HF); kryteria (z badań EMPA-REG OUTCOME i CANVAS) Model: bd Technika analityczna: analiza kosztów konsekwencji Horyzont: 1 rok Dyskontowanie: bd Użyteczność: bd Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszt w \$ Źródło danych klinicznych: badania EMPA-REG i CANVAS Próg efektywności kosztowej: bd	<ul style="list-style-type: none"> • koszt 1 zdarzenia HF wymagającego hospitalizacji: 26 549 \$ • uniknięte zdarzenia HF wymagające hospitalizacji: 5,1/1000 pacjentów • zmniejszenie kosztów zdarzenia HF wymagającego hospitalizacji w przeliczeniu na 1 pacjenta z T2DM: 20,85 \$

W celu walidacji zewnętrznej uzyskanych wyników Wnioskodawca porównał wyniki otrzymane w modelu ekonomicznym dla empagliflozyny oraz dla SoC z wynikami odnalezionych publikacji dot. badań obserwacyjnych bądź retrospektywnych analiz danych z rejestrów chorych z HFREF. Dane przedstawiono w podziale na:

- zestawienie wyników do 3 lat z odnalezionymi zagranicznymi randomizowanymi badaniami klinicznymi;
- porównanie z danymi dla pacjentów z Polski w horyzoncie czasowym do 5 lat, udostępnianymi przez Ministerstwo Zdrowia;
- zestawienie z polskimi badaniami obserwacyjnymi, zawierającymi wyniki 1-roczonej obserwacji;
- porównanie z długoterminowymi zagranicznymi publikacjami, w których uwzględniono wyniki 10 letniej obserwacji chorych.

Po przeprowadzeniu powyższych porównań, uznano model ekonomiczny za poprawnie zwalidowany.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono prawidłowe koszty odpowiednich substancji składających się na optymalną terapię w leczeniu niewydolności serca. Obliczenia Agencji dot. miesięcznego kosztu SoC z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej. Pozostałe założenia i dane wejściowe w analizie ekonomicznej pozostały bez zmian.

Tabela 42. Obliczenia własne Agencji AE– miesięczny koszt SoC z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria leków	Koszt miesięczny [PLN]	Odsetek pacjentów leczonych
ACEi	■	■
ARB	■	■
ARNi	■	■
MRA	■	■
BB	■	■
Iwabradyna	■	■
Całkowity koszt standardowej farmakoterapii [PLN]	■	■

[REDAKTOWANE]. Oceniane wskazanie zakłada dodanie EMPA do SoC, a co za tym idzie, koszt SoC nie stanowi kosztu różnicującego i nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki obliczeń Agencji - porównanie EMPA+SoC vs SoC – perspektywa NFZ

Parametr	EMPA+SoC	SoC
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt [QALY]	4,24	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	0,19	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania EMPEROR Reduced. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC. Odnotowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC. W kontekście powyższego wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednakże należy mieć na uwadze, że w badaniu nie zaobserwowano różnic dla punktu końcowego zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgon bez względu na przyczynę. Należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic w zakresie OS pomiędzy badanymi grupami.

[REDAKTOWANE] ICUR [REDAKTOWANE] się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 166 758 PLN/QALY na dzień złożenia uzupełnień oraz 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku).

[REDAKTOWANE] ICUR [REDAKTOWANE] się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności po przeprowadzonej aktualizacji kosztów. [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. [REDAKTOWANE]

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance®) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF, z ang. Heart Failure with reduced Ejection Fraction).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (p. NFZ) a także z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto czteroletni horyzont czasowy (obejmujący okres od [redacted])

Populacja

Wnioskowaną populację stanowią dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach refundacji aptecznej (wykaz A), [redacted]

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że zostanie utrzymany status refundacyjny wszystkich leków stosowanych w ramach leczenia HFrEF, w szczególności dotyczy to braku refundacji empagliflozyny (Jardiance), dapagliflozyny (Forxiga) oraz leków z grupy ARNi (Entresto) w ocenianym wskazaniu, w rozważanym horyzoncie czasowym. Założono, że pomimo braku refundacji w leczeniu niewydolności serca, leki Jardiance, Forxiga, jak i Entresto będą stosowane przez część pacjentów.

W scenariuszu nowym założono [redacted] w ramach refundacji aptecznej (wykaz A). Do oszacowania udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w scenariuszu nowym wykorzystano średnią z prognoz przedstawionych przez [redacted]

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: ceną zbytu netto leku, chorobowością na niewydolność serca w Polsce, wskaźnikiem *compliance* dla flozyn, kosztami zdarzeń, statusem refundacyjnym dapagliflozyny oraz brakiem refundacji leków z grupy flozyn.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową zgodnie z wnioskowanym wskazaniem stanowią dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wnioskodawca, oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadził w dwóch etapach. W pierwszej kolejności przeprowadzono oszacowanie na 2018 rok, wychodząc od raportowanej przez Ministerstwo Zdrowia liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce, uwzględniając kolejne kryteria zawężające populację w ramach wnioskowanego wskazania. Poszczególne kryteria zawężające to: obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF \leq 40%), eGFR \geq 20ml/min/1,73 m², pacjenci dotychczas leczeni ACEI/ARB oraz beta-blokerami i MRA, klasa NYHA II-IV pomimo leczenia oraz leczenie empagliflozyną z powodu T2DM. Następnie, korzystając z danych historycznych za lata 2013-2018, Wnioskodawca przygotował prognozę chorobowości na HF w Polsce w latach horyzontu czasowego analizy. Korzystając z powyższych oszacowań, wyznaczono liczebność populacji docelowej w kolejnych latach refundacji leku Jardiance.

W scenariuszu istniejącym (brak refundacji floszyn oraz ARNI we wnioskowanym wskazaniu) oraz nowym

Przetestowano także warianty skrajne analizy: minimalny oraz maksymalny, oparte o zmiany w założeniach dotyczących prognoz przejęcia udziałów w runku przez lek Jardiance w horyzoncie czasowym analizy.

Dawkowanie

W modelu uwzględniono dawkę leku zgodną z ChPL Jardiance oraz dawkowaniem w badaniu EMPEROR-Reduced, tj. 10 mg przyjmowane raz dziennie. Opakowanie jednostkowe wystarcza na 28 dni terapii.

Koszty

W AWB analogicznie jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”) uwzględniono koszty: leków (Jardiance, SoC), diagnostyki i monitorowania, hospitalizacji związanych z HF, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz zgonów z powodów sercowo-naczyniowych. W obliczeniach miesięcznych kosztów leczenia floszynami uwzględniono współczynnik *compliance*, na poziomie 72%, określony na podstawie przeglądu Ofori-Asenso 2021,

, są stosowane przez pacjentów pomimo braku ich refundacji. Do oszacowania kosztów ARNI wykorzystano informacje dot. cen jednostkowych produktu Entresto (56 tabl. à 97 mg + 103 mg), odnalezionych w ofertach 6 aptek internetowych. Koszt optymalnej farmakoterapii naliczono w każdym cyklu modelu, w obu ramionach, zarówno komparatora, jak i wnioskowanej interwencji. Jeden cykl był równy 1 miesiącowi.

Tabela 44 Parametry wejściowe do modelu Wnioskodawcy – analiza wpływu na budżet

Parametr	Wartość				Źródło
Horyzont czasowy					
Horyzont czasowy	4 lata				Założenie Wnioskodawcy
Liczebność populacji					
Prognoza liczby populacji docelowej	■	■	■	■	Oszacowanie Wnioskodawcy w oparciu o dane MZ dot. liczby pacjentów z HF na 2018 r. oraz prognozy chorobowości na HF w Polsce
	■	■	■	■	
Udziały rynkowe w ramach scenariusza istniejącego					
Lek	I rok	II rok	III rok	IV rok	■
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
Udziały rynkowe w ramach scenariusza nowego					
Lek	I rok	II rok	III rok	IV rok	■
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
Koszty leków p. NFZ / p. wspólna [PLN]					
■	■		■		■
	■		■		
■	■		■		■
	■		■		
Cykliczny koszt SoC	ACEI	■			Obliczenia Wnioskodawcy miesięcznego kosztu farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca z uwzględnieniem udziałów poszczególnych grup lekowych w ramach SoC. Komunikat DGL. Udziały pacjentów leczonych z wykorzystaniem poszczególnych grup terapeutycznych leków zaczerpnięto z charakterystyk kohorty badania EMPEROR-Reduced
	ARB	■			
	ARNI	■			
	MRA	■			
	Beta-bloker	■			
	Iwabradyna	■			
Pozostałe koszty [PLN]					
Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	11,95				Obliczenia Wnioskodawcy
Średnioroczny koszt hospitalizacji związanych z niewydolnością serca	■		■		Obliczenia Wnioskodawcy: średnioroczny koszt z pierwszych 3 lat. Dane z badania EMPEROR-

Parametr	Wartość		Źródło
			Reduced oraz średnich kosztów hospitalizacji z Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP)
Średnioroczny koszt zgonów związanych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi			Obliczenia Wnioskodawcy: średnioroczny koszt z pierwszych 3 lat.
			Dane z badania EMPEROR-Reduced oraz średnich kosztów hospitalizacji z JGP z założeniem, że wszyscy pacjenci przed zgonem będą hospitalizowani.
Miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			Obliczenia Wnioskodawcy: średnioroczny koszt z pierwszych 3 lat.
			Każdemu z uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych przypisano koszt pojedynczego wystąpienia. Dla poszczególnych AEs koszt ten oszacowano na podstawie trzech parametrów: kosztu leczenia ambulatoryjnego, kosztu hospitalizacji oraz odsetka zdarzeń leczonych w warunkach szpitalnych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [pacjento-lata]				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej – zestawienie szczegółowe

Interwencja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego objęcie refundacją

Prognozowane koszty refundacji preparatu Jardiance, z perspektywy płatnika publicznego wynoszą kolejno

Tabela 49.

Scenariusz	I rok	II rok	III rok	IV rok
z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN]				
z perspektywy wspólnej [mln PLN]				

Warianty skrajne analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń Wnioskodawcy.

Tabela 50. Średnia oraz przedział ufności dla prognoz dotyczących udziałów rynkowych leku Jardiance w scenariuszu nowym

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy – wariant minimalny analizy

Całkowite koszty	I rok	II rok	III rok	IV rok
Refundacja Jardiance				
Refundacja Jardiance				
Wydatki inkrementalne				
Zmiana względem wariantu podstawowego [%]				
Refundacja Jardiance				
Refundacja Jardiance				

Całkowite koszty	I rok	II rok	III rok	IV rok
Wydatki inkrementalne				
Zmiana względem wariantu podstawowego [%]				

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy – wariant maksymalny analizy

Całkowite koszty	I rok	II rok	III rok	IV rok
Refundacja Jardiance				
Wydatki inkrementalne				
Zmiana względem wariantu podstawowego [%]				
Refundacja Jardiance				
Wydatki inkrementalne				
Zmiana względem wariantu podstawowego [%]				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. 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?	TAK	Oszacowanie liczebności populacji Wnioskodawca oparł na danych Ministerstwa Zdrowia z raportowanej liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce w 2018 r. Dane pochodziły od Departamentu Analiz i Strategii MZ. Następnie, korzystając z danych historycznych za lata 2013-2018, przygotowano prognozę chorobowości na HF w Polsce w latach horyzontu czasowego analizy. Przyszłą sprzedaż wnioskowanego leku [redacted] a także na założeniach na podstawie badania wrażliwości cenowej pacjentów oraz analizy obecnej sytuacji sprzedażowej flozyn w ramach wskazania: cukrzyca typu 2.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres czterech lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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	W analizie wpływu na budżet posłużono się Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. Cenę leku nierefundowanego – Entresto – wyznaczono w oparciu o ofertę 6 aptek internetowych. Ze względu na duży rozrzut cen, w analizie przyjęto najniższą odnalezioną cenę jednostkową. W obliczeniach kosztów SoC posłużono się Komunikatem Centrali NFZ dot. wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów (...) za rok 2020.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ogólny udział flozyn w scenariuszu istniejącym Wnioskodawca oszacował na podstawie badania wrażliwości cenowej wśród pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 oraz lekarzy diabetologów. W scenariuszu nowym [redacted] oszacowano w całości na podstawie [redacted] przeprowadzonego przez Wnioskodawcę na potrzeby raportu HTA. Wykorzystano do tego średnią z prognoz przedstawionych przez poszczególnych [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Analizy Wnioskodawcy są oparte na stosowaniu Jardiance jako terapii add-on do standardowej terapii. W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył, [redacted] [redacted] [redacted] Wnioskodawca w AKL jako komparator przyjął SoC+placebo. W analizie ekonomicznej również [redacted] [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W scenariuszu podstawowym prognozowaną wielkość udziałów rynkowych [redacted] po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, oparto na danych otrzymanych od [redacted] [redacted] [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zdeklarowana przez Wnioskodawcę wielkość dostaw pokryje zapotrzebowania zgodne z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted]
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla minimalnej i maksymalnej sprzedaży leku Jardiance. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przetestowano [redacted], w których testowano zmianę: [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia oraz założenia analizy wpływu na budżet wg Wnioskodawcy:

- „Przeprowadzone oszacowanie wpływu na budżet obarczone jest wieloma ograniczeniami, wynikającymi przede wszystkim z braku dostępnych danych historycznych dotyczących między innymi sprzedaży nierefundowanej leków Jardiance® i Forxiga® w rozważanym wskazaniu (wynikających ze stosunkowo niedawnego rozszerzenia wskazań do ich stosowania), a także niepewności dotyczących prognoz stanu przyszłego, w szczególności odsetka pacjentów, którzy zdecydują się na stosowanie flozyn w scenariuszach zakładających zarówno brak ich refundacji, jak i ich refundację ze środków publicznych.”



6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Liczebność populacji

Wnioskodawca określił liczebność populacji docelowej do leczenia produktem Jardiance 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; przy uwzględnieniu niepowodzenia terapii I rzutu, na poziomie [redacted], w kolejnych czterech latach horyzontu analizy,

z czego, przy założeniu

Prognose wzrostu chorobowości w populacji docelowej z HFrEF w Polsce w kolejnych latach horyzontu czasowego oparto na modelu logarytmicznym. Model prognostyczny wybrano na podstawie oceny wizualnej wykresów przygotowanych modeli (liniowy, wykładniczy, logarytmiczny).

Oszacowania zużycia empagliflozyny w scenariuszu istniejącym Wnioskodawca dokonał na podstawie badania wrażliwości cenowej dla leku Jardiance (badanie przeprowadzone wśród pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 oraz lekarzy diabetologów).

W latach pośrednich udziały wyznaczono wykorzystując metodę interpolacji liniowej, z wyjątkiem pierwszego roku dostępności rynkowej leku Jardiance. W złożonych analizach nie przedstawiono wyjaśnienia dla wyboru linii trendu dla danych sprzedażowych w latach pośrednich, wykorzystanych w prognozowaniu dalszej sprzedaży, nie przedstawiono informacji czy przyjęty trend był najlepiej dopasowany do danych sprzedażowych.

W scenariuszu nowym wielkość refundacji Jardiance (empagliflozyna), oszacowano wykorzystując średnią z prognoz przedstawionych przez poszczególnych

Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana. Wniosek refundacyjny obejmują populację 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. Tymczasem analizy Wnioskodawcy oparte są na założeniu stosowania wnioskowanego preparatu jako terapia add-on do standardowej terapii niewydolności serca, a nie jak wyniki z wniosku – niezależnie od leczenia lub jego braku. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (rozdz. 3.4.1. AWA) standardowa terapia niewydolności serca opiera się na zastosowaniu leków z grupy ACE-I/ARNI, beta-blokerów i MRA. Brak zawężenia co do linii leczenia we wskazaniu refundacyjnym, daje potencjalną możliwość stosowania analizowanego leku niezależnie od wcześniejszej terapii.

W trakcie przygotowywania raportu, wystąpiono o opinie do ekspertów klinicznych. Na moment zakończenia prac nad AWA, swoje stanowisko odesłało dwóch ekspertów. Szacunki populacji docelowej były zbliżone u wszystkich ekspertów, prof. Piotr Podolec (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii) oszacował, że obecna liczba chorych z niewydolnością serca wynosi 1,24 mln osób, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 331/100 tys./rok, a odsetek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi ok. 40 %, tj. 496 tys. Prof. Małgorzata Lelonek (przewodnicząca Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”) wskazała, że obecna liczba chorych z HFrEF w Polsce wynosi 600 tys. chorych na HFrEF, nowych zachorowań rocznie przybywa 50 tys., a odsetek osób, u których stosowany byłby oceniany lek po pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 80%, (tj. 480 tys. - oszacowanie Analityków Agencji).

Rozpowszechnienie terapii

[Redacted]

[Redacted]

Koszt terapii

Zarówno w analizie podstawowej jak i w scenariuszach analizy wrażliwości Wnioskodawca dla [Redacted]

[Redacted]

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dot. kosztów SoC, ze względu na błędne przypisanie kosztów poszczególnych substancji składających się na SoC. Wynik obliczeń analityków nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy, ponieważ oceniane wskazanie zakłada dodanie EMPA do SoC, a co za tym idzie, koszt SoC nie stanowi kosztu różnicującego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowym elementem analizy wrażliwości były również analizowane warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, których wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2. niniejszej AWA.

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w deterministycznej analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 54. Scenariusze uwzględnione w ramach deterministycznej analizy wrażliwości – analiza wpływu na budżet

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

⁸ Pełne wskazanie objęte refundacją leku Jardiance, tabl. powł. 10 mg; 28 szt. : „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipogl kemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”

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



6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W wyniku weryfikacji przedstawionego przez Wnioskodawcę modelu, Analitycy Agencji zidentyfikowali błędne przypisane koszty odpowiednich substancji składających się na optymalną terapię w leczeniu niewydolności serca, m.in. wysoki koszt leczenia iwabradyną został przypisany lekom z grupy ACEi. Obliczenia Agencji dot. miesięcznego kosztu SoC z perspektywy płatnika publicznego z prawidłowym przypisaniem kosztów odpowiednim substancjom przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Obliczenia własne Agencji BIA – miesięczny koszt SoC z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria leków	Koszt miesięczny [PLN]	Odsetek pacjentów leczonych
ACEi	[REDACTED]	[REDACTED]
ARB	[REDACTED]	[REDACTED]
ARNi	[REDACTED]	[REDACTED]
MRA	[REDACTED]	[REDACTED]
BB	[REDACTED]	[REDACTED]
Iwabradyna	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt standardowej farmakoterapii [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pozostałe założenia i dane wejściowe w analizie wpływu na budżet pozostały bez zmian. Wprowadzenie powyższych kosztów do modelu Wnioskodawcy nie wpływa na wyniki inkrementalne, zmienia się jedynie procentowy wzrost wydatków płatnika publicznego względem scenariusza istniejącego [REDACTED]

[REDACTED] Należy zaznaczyć, że oceniane wskazanie zakłada dodanie EMPA do SoC, a co za tym idzie, koszt SoC nie stanowi kosztu różnicującego i nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była prognoza wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji empagliflozyny (Jardiance) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.



[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie finansowania preparatu [REDACTED]

[REDACTED]

Prognozowane koszty refundacji preparatu Jardiance, z perspektywy płatnika publicznego wynoszą kolejno

[REDACTED]

Prognozowana łączna kwota refundacji Jardiance oraz dopłat świadczeniobiorców wynoszą kolejno

[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej, łączącej wydatki płatnika oraz świadczeniobiorców refundacja [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dot. kosztów SoC, ze względu na błędne przypisanie kosztów poszczególnych substancji składających się na SoC. Wynik obliczeń analityków nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy, ponieważ oceniane wskazanie zakłada dodanie EMPA do SoC, a co za tym idzie, koszt SoC nie stanowi kosztu różnicującego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

. W celu wygospodarowania środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikających z tej decyzji, Wnioskodawca przedstawił rozwiązanie, które polega

Kalkulacje wysokości uwolnionych środków, wynikających z wprowadzenia zaproponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego przeprowadzono posługując się Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 20.08.2021 r. oraz Uchwałą Rady NFZ ze sprawozdaniem z działalności NFZ za 2020 rok.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego rozwiązania.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika na leki refundowane na liście A
Stan aktualny (aktualne warunki refundacji na liście A) [PLN]	
Stan po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania [PLN]	
Uwolnione środki [PLN]	

Poniżej przedstawiono bilans wydatków płatnika z uwzględnieniem przyrostu wydatków po decyzji o refundacji floczyn oraz uwolnionych środków budżetowych w wyniku wprowadzenia mechanizmu racjonalizacyjnego. Wnioskodawca przyjął założenie, że kwoty oszczędności związane z proponowanym mechanizmem w kolejnych latach będą stałe.

Tabela 58. Bilans wydatków płatnika Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego rozwiązania.

Horyzont czasowy	Przyrost wydatków [PLN]	Uwolnione środki [PLN]	Bilans wydatków [PLN]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono 26.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Jardiance i empagliflozin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje trzech agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje (SMC 2021 i ZIN 2021) dotyczące zastosowania empagliflozyny u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. W rekomendacji SMC 2021 wskazuje się, że empagliflozyna oferuje dodatkową opcję leczenia. W rekomendacji ZIN 2021 wskazuje się, że empagliflozyna ma taką samą wartość jak pozytywnie oceniona w danym wskazaniu dapagliflozyna.

W opracowaniu IQWIG z 2021 roku określono, iż istnieją podstawy wskazujące na niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania empagliflozyny w porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową jako odpowiednią terapią porównawczą u pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Dodatkowo na stronie AWMSG¹⁰ odnaleziono informację, że produkt leczniczy Jardiance spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Na stronie NICE¹¹ wskazano, iż trwa proces oceny empagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (spodziewana data publikacji rekomendacji to: 02.02.2022 r.). Natomiast na witrynie internetowej NCPE¹² przedstawiono informację, że oczekiwane jest złożenie analiz HTA przez wnioskowcę, ponieważ zaleca się wykonanie pełnej oceny w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności empagliflozyny w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2021	<p>Problem decyzyjny: Ocena dodatkowych korzyści za stosowania empagliflozyny w porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową jako odpowiednią terapią porównawczą u pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p>Podsumowanie prawdopodobieństwa i zakresu dodatkowej korzyści ze stosowania empagliflozyny.</p> <p>Wskazanie: Dorośli z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Stwierdzenie dotyczące dodatkowej korzyści opiera się na wynikach badania EMPEROR-Reduced. Aby zakwalifikować się do badania EMPEROR-Reduced, oprócz LVEF \leq 40% (w tym określonych wartości progowych NT-proBNP) pacjenci musieli spełnić dodatkowe kryteria włączenia. Pozostaje niejasne, czy zaobserwowane efekty można przenieść na innych pacjentów z populacji docelowej.</p>

¹⁰ <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/empagliflozin-jardiance2/> [dostęp: 29.11.2021 r.]

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10719> [dostęp: 29.11.2021 r.]

¹² <https://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance-hta-id-21030/> [dostęp: 29.11.2021 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Odpowiednia terapia porównawcza: Zoptymalizowana standardowa terapia do leczenia objawowej, przewlekłej niewydolności serca i chorób podstawowych, takich jak: nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa, cukrzyca, hipercholesterolemia i objawy towarzyszące.</p> <p>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści: istnieją podstawy wskazujące na niewymierną dodatkową korzyść.</p>
SMC 2021	<p>Rekomendowany do użytkowania w ramach NHS Scotland (na podstawie skróconego wniosku).</p> <p>Wskazanie poddane ocenie: u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p>Empagliflozyna oferuje dodatkową opcję leczenia w ramach terapeutycznej klasy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 w ocenianym wskazaniu.</p>
ZIN 2021	<p>Ocena dotyczy rozszerzenia warunku refundacji w oparciu o nowo zarejestrowane wskazanie: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją iniekcji. Zalecana dawka to 10 mg na dobę, dodana do standardowego podstawowego leczenia niewydolności serca.</p> <p>Ocena wartości terapeutycznej: Empagliflozyna jest zgodna się ze stanem nauki i praktyki w kwestii leczenia osób dorosłych z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Na podstawie danych Narodowego Instytutu Opieki Zdrowotnej stwierdza, że empagliflozyna ma taką samą wartość jak dapagliflozyna (Forxiga®).</p> <p>Analiza wpływu na budżet: Biorąc pod uwagę założenia dotyczące liczby pacjentów, prognozowanych udziałów w rynku i przestrzegania leczenia, rozszerzenie wskazań na empagliflozynę (Jardiance®) u dorosłych z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami z budżetu farmaceutycznego w wysokości około 0,6 mln EUR w trzecim roku po wprowadzeniu na rynek. Dotyczy to scenariusza bazowego. Przy założeniu scenariusza maksymalnego, w którym prognozowany udział w rynku jest podwojony, dodatkowe koszty sięgną 1,1 mln EUR. Obliczenia te uwzględniają substytucję dapagliflozyny.</p> <p>Rekomendacja: W oparciu o powyższe, radzimy przedłużyć warunek refundacji dla empagliflozyny, tak jak poprzednio dla dapagliflozyny, o następujący warunek: u dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-IV) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF<40%).</p>

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **SMC** – Scottish Medicine Consortium; **ZIN** – Zorginstituut Nederland.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.10.2021 r., znak PLR.4500.3239.2021.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 21.10.2021 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 2021 r., poz. 523, z późn zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.11.2021 r., znak OT.4230.21.2021.MPo.10. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2021 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.

Wyróżnia się niewydolność serca: świeżo rozpoznaną, przemijającą oraz przewlekłą. 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 umiarkowaną zmniejszoną frakcją wyrzutową) oraz 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) to: 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.

Liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi ok. 1,24 miliona, tj. 3,2% populacji naszego kraju. Średni wiek osoby chorej na niewydolność serca w 2018 r. wyniósł 75 lat, nie oznacza to jednak, że niewydolność serca jest jedynie chorobą osób starszych. Co dziesiąty chory ma mniej niż 60 lat.

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

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał optymalne leczenie standardowe. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku wśród pacjentów z HFrEF rekomenduje się zastosowanie optymalnego leczenia składającego się z ACE-I/ARNI, beta-blokera i MRA. Zaleca się również dodanie do tego schematu dapagliflozyny lub empagliflozyny. Dodatkowo, w poszczególnych przypadkach klinicznych wytyczne zalecają stosowanie substancji takich jak: diuretyki pętlowe, ARB, iwabradyna, werycyguat i digoksyna.

W Agencji oceniano produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu węższym od aktualnie ocenianego: 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. Wniosek otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (15.02.2021 r.) oraz negatywną Rekomendację Prezesa (17.02.2021 r.). Lek ten nie jest aktualnie refundowany w ww. wskazaniu.

Według ekspertów, którzy przekazali swoje opinie w toku prac nad wnioskiem, technologią opcjonalną względem empagliflozyny jest:

- prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii: „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 (ACE-I), bloker receptora angiotensyny (ARB), beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) i połączenie antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprilizyny (sakubitril/walsartan, ARNI). Obecnie nie ma odpowiednika dla inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2i), m.in. do tej grupy należy empagliflozyna, w terapii niewydolności serca. Wymienione powyżej leki blokujące os neurohormonalną działają w zupełnie innych mechanizmach i nie są alternatywami dla SGLT-2i”;
- prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek, Przewodniczącej Sekcji PTK „Asocjacja Niewydolności Serca”; dapagliflozyna.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 11 publikacji dotyczących jednego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną EMPEROR-Reduced. W badaniu tym porównywano zastosowanie optymalnego leczenia standardowego z empagliflozyną do stosowania optymalnego leczenia standardowego z placebo u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 40%.

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotne statystycznie mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC (19,4% vs 24,7%; **HR=0,75 (95% CI: 0,65; 0,86); p<0,001**). Dla poszczególnych składowych: 1) redukcja hospitalizacji z powodu niewydolności serca – redukcja ryzyka o 31% względem PLC+SoC; 13,2% vs 18,3%; **HR=0,69 (95% CI: 0,59; 0,81)**; 2) redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV - o 8% względem PLC+SoC; 10,0% vs 10,8%; HR=0,92 (95% CI: 0,75; 1,12).

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu lub hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC-SoC (39,9% vs 46,1%; **HR=0,81 (95% CI: 0,74; 0,90); p<0,0001**). Wyniki takie uzyskano również dla zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz dla zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów z grupy EMPA+SoC w porównaniu do pacjentów z grupy PLC+SoC w zakresie punktów końcowych tj. czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę (**HR=0,82 (95%CI: 0,74; 0,90); p<0,0001**), całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę (**HR=0,85 (95%CI: 0,75; 0,95); p=0,007**) oraz całkowita liczba hospitalizacji wymagająca podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych dodatknych (**HR=0,67 (95%CI: 0,50; 0,88); p=0,005**).

W badaniu EMPEROR-Reduced odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą EMPA+SoC, a grupą stosującą PLC+SoC w zakresie punktu końcowego jakim jest zgon bez względu na przyczynę (HR=0,92 (95% CI: 0,77; 1,10)).

W badaniu EMPEROR-Reduced w obu porównywanych grupach zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości eGFR, jednakże oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie mniejszy w grupie EMPA+SoC w porównaniu do PLC+SoC – 0,55 ml/min/1,73 m² vs 2,28 ml/min/1,73 m². Różnica na korzyść empagliflozyny, świadcząca na spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; **MD=1,73 (95% CI: 1,10; 2,37) ml/min/1,73 m², p<0,001**.

W badaniu EMPEROR-Reduced we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, leczenie empagliflozyną było związane z większą szansą wystąpienia klinicznie istotnej (≥ 5 pkt) poprawy jakości życia i/lub złagodzenia objawów choroby ocenionych w skali KCCQ, we wszystkich analizowanych wskaźnikach. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa wystąpienia klinicznie

istotnej poprawy wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była wyższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 22% (**OR = 1,22 [95% CI: 1,05; 1,41]**), 17% (**OR = 1,17 [95% CI: 1,01; 1,36]**) i 16% (**OR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,35]**) w porównaniu z pacjentami w grupie PLC+SoC. Wszystkie wyniki były istotne statystycznie.

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, leczenie empagliflozyną było związane z istotnie niższą szansą wystąpienia klinicznie istotnego (≥ 5 pkt) pogorszenia jakości życia i/lub nasilenia objawów choroby ocenionych w skali KCCQ, we wszystkich analizowanych wskaźnikach. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była niższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 16% (**OR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]**), 13% (**OR = 0,87 [95% CI: 0,75; 1,02]**) i 16% (**OR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]**) niż w grupie kontrolnej. Wszystkie wartości OR (także w ocenie po 3 i 8 mies. leczenia), z wyjątkiem wyniku dla KCCQ-TSS w 12 mies., były istotne statystycznie.

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wszystkich trzech analizowanych wskaźników (CSS, TSS i OSS), niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 12-miesięcznym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła, odpowiednio, **1,61 (95% CI: 0,39; 2,84)**; **1,69 (95% CI: 0,40; 2,98)** i **1,52 (95% CI: 0,29; 2,74)** punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 3, 8 i 12 mies. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76,2% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 78,5% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), jednak nie było istotne statystycznie ($p=0,0924$).

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 41,4% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 48,1% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosiło **0,86 (95% CI: 0,80; 0,93)**, a wynik ten był istotny statystycznie ($p<0,0001$).

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 17,3% pacjentów w grupie EMPA+SoC oraz u 17,6% pacjentów w grupie PLC+SoC. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13), jednak nie było istotne statystycznie ($p=0,7956$).

Poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały z większą częstością w grupie EMPA+SoC niż w grupie PLC+SoC były:

- zakażenie narządów płciowych (różnica osiągnęła istotność statystyczną: **RR=2,58 (96%CI: 1,33; 5,01); p=0,0050**),
- zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej, powikłane zakażenie dróg moczowych, hipokaliemia, powikłane zakażenie narządów płciowych, epizod hiperglikemii u pacjentów bez cukrzycy typu 2, zakażenie dróg moczowych, hipotensja, zmniejszenie objętości płynów, złamanie kości oraz objawowa hipotensja (brak istotnych statystycznie różnic dla tych zdarzeń).

Poszczególnymi zdarzeniami, które występowały z mniejszą częstością w grupie EMPA+SoC niż w grupie PLC+SoC były:

- hiperkaliemia, ostre uszkodzenie nerek, epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz epizod hipoglikemii (brak istotnych statystycznie różnic dla tych zdarzeń).

Kwasica ketonowa nie wystąpiła u żadnego pacjenta.

W ChPL Jardiance wskazano, że do badania EMPEROR-Reduced włączono 3 730 pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową, którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 10,6%; placebo: 9,9%). Ciężką hipoglikemię (zdarzenia wymagające interwencji) obserwowano wyłącznie u pacjentów z cukrzycą. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach. W badaniu niewydolności serca EMPEROR-Reduced nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych.

Działaniami niepożądanymi empagliflozyny występującymi bardzo często (tj. $\geq 1/10$) są:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, oraz
- zaburzenia naczyniowe w postaci: zmniejszenie objętości płynów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania EMPEROR Reduced. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC. Odnotowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC. W kontekście powyższego wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednakże należy mieć na uwadze, że w badaniu nie zaobserwowano różnic dla punktu końcowego zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgon bez względu na przyczynę. Należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic w zakresie OS pomiędzy badanymi grupami.

[redacted] ICUR [redacted] się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 166 758 PLN/QALY na dzień złożenia uzupełnień oraz 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku).

[redacted] ICUR [redacted] się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności po przeprowadzonej aktualizacji kosztów. [redacted]

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 progu¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości schematu EMPA+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była prognoza wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji empagliflozyny (Jardiance) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.

¹³ 155 514 PLN/QALY

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie finansowania preparatu

Prognozowane koszty refundacji preparatu Jardiance, z perspektywy płatnika publicznego wynoszą kolejno

Prognozowana łączna kwota refundacji Jardiance oraz dopłat świadczeniobiorców wynoszą kolejno

Z perspektywy wspólnej, łączącej wydatki płatnika oraz świadczeniobiorców refundacja

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje trzech agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje (SMC 2021 i ZIN 2021) dotyczące zastosowania empagliflozyny u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. W rekomendacji SMC 2021 wskazuje się, że empagliflozyna oferuje dodatkową opcję leczenia. W rekomendacji ZIN 2021 wskazuje się, że empagliflozyna ma taką samą wartość jak pozytywnie oceniona w danym wskazaniu dapagliflozyna.

W opracowaniu IQWIG z 2021 roku określono, iż istnieją podstawy wskazujące na niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania empagliflozyny w porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową jako odpowiednią terapią porównawczą u pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana. Wniosek refundacyjny obejmuje populację 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. Tymczasem analizy wnioskodawcy oparte są na założeniu stosowania wnioskowanego preparatu jako terapia add-on do standardowej terapii niewydolności serca, a nie jak wyniki z wniosku – niezależnie od leczenia lub jego braku. W świetle powyższej uwagi, analizy Wnioskodawcy nie spełniają w całości wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, że w analizach przyjęto populację, która rzeczywiście będzie stosować empagliflozynę. Zaznaczono, że wskazania rejestracyjne i proponowane refundacyjne nie wykluczają możliwości zastosowania empagliflozyny jako monoterapii u chorego z objawową HFrEF, jednak biorąc pod uwagę rzeczywistą praktykę kliniczną w polskich warunkach oraz jednoznaczne wytyczne postępowania terapeutycznego jest to założenie nierealistyczne, byłoby to sytuacja zupełnie wyjątkowa i niezgodna z obowiązującą sztuką lekarską.
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet postulowano się Komunikatem DGL dotyczącym wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2020 r. Korekta z dnia 14.06.2021; podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2021 r.	TAK	-
W ramach Analizy klinicznej		
Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu wszystkich technologii opcjonalnych, pominięto opis preparatu Forxiga (dapagliflozyna), a także preparatów zakwalifikowanych przez Wnioskodawcę jako SoC, m.in. Entresto (sakubitryl + walsartan) i Digoxin Teva (digoksyna), w zakresie wskazań do stosowania, dawkowania i sposobu podawania, przeciwwskazań do stosowania oraz specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.	TAK	Wnioskodawca dołączył opis preparatów.
W ramach Analizy ekonomicznej		
W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Nie testowano wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej zmienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry powinny zostać wykluczone z modelowania albo powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Biorąc pod uwagę powyższe, proszę o przedstawienie dodatkowego	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizę o dwa dodatkowe scenariusze, w których przyjęto: <ul style="list-style-type: none"> • Scenariusz 1: brak różnic dla śmiertelności ogółem, przy zachowaniu różnic w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV),

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
scenariusza analizy wrażliwości, w którym testowano brak różnic dla śmiertelności ogółem (zgodnie z wynkami badania EMPEROR-Reduced).		<ul style="list-style-type: none"> Scenariusz 2: brak różnic zarówno dla śmiertelności ogółem jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV).
W ramach Analizy wpływu na budżet		
W przedłożonej analizie wpływu na budżet nie przedstawiono dowodów spełnienia kryteriów zakwalifikowania wnioskowanej technologii do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust.3 pkt 2 ustawy, do (§6 ust.6 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił dowody spełnienia kryteriów zakwalifikowania wnioskowanej technologii do wspólnej, istniejącej grupy limitowej,
W ramach wskazania źródeł danych		
Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Nie podano danych bibliograficznych przeglądu systematycznego z metaanalizą „Ofori-Asenso 2021” wykorzystanego do oszacowania wskaźnika compliance w analizie wpływu na budżet. 2.	TAK	-
Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W przedłożonych analizach nie przedstawiono imion i nazwisk autorów badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.	?	Wnioskodawca nie odniósł się do wykazanej niezgodności w ramach uzupełnień wymagań minimalnych. Jednak imiona i nazwiska autorów badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przedłożono wraz z pismem przekazującym Agencji zakreślone przez Wnioskodawcę wersje analiz (po terminie 21 dni od otrzymania pisma wzywającego do uzupełnienia analiz).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aimo 2020	Aimo A., Pateras K., Stamatelopoulos K. et al., Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> 2020	
Dziewięcka 2020	Dziewięcka E., Winiarczyk M., Gliniak M. et al., First experience with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in polish patients with cardiovascular diseases. <i>Cardiol J</i> 2020; 27(5):639- 641	
EMPERIAL-Reduced	Abraham W.T., Lindenfeld J., Pon kowski P. et al., Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. <i>European heart journal</i> 2021; 42(6):700-710.	
Anker 2021	Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al., Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. <i>Circulation</i> 2021; 143(4):337-349	
Butler 2021	Butler J., Anker S.D., Filippatos G. et al., Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. <i>Eur Heart J</i> 2021; 42(13):1203-1212	
Ferreira 2021	Ferreira J.P., Zannad F., Pocock S.J. et al., Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2021; 77(11):1397-1407	
Lam 2021	Lam C.S.P., Ferreira J.P., Pfarr E. et al., Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. <i>Eur Heart J.</i> 2021 Jun 29:ehab360	
EMPEROR-Reduced	Packer 2019	Packer M., Butler J., Filippatos G.S. et al., Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. <i>Eur J Heart Fail</i> 2019; 21(10):1270-1278
	Packer 2020	Packer M., Anker S.D., Butler J. et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. <i>New England Journal of Medicine</i> 2020; 383(15):1413-1424
	Packer 2021a	Packer M., Anker S.D., Butler J. et al., Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. <i>Circulation</i> 2021; 143(4):326-336
	Packer 2021b	Packer M., Anker S.D., Butler J. et al., Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. <i>Eur Heart J</i> 2021; 42(6):671-680
	Packer 2021c	Packer M., Anker S.D., Butler J. et al., EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2021; 77(11):1381-1392
Packer 2021d	Packer M., Januzzi J.L., Ferreira J.P. et al., EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-Reduced trial. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021 May 30	
Zannad 2021	Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al., Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. <i>Circulation.</i> 2021 Jan 26;143(4):310-321	
Lu 2021	Lu Y., Li F., Fan Y. et al., Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Intern Med</i> 2021; 87:20-28	
Pan 2021	Pan D., Xu L., Chen P. et al., Empagliflozin in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Front Cardiovasc Med</i> 2021; 8:683281	
Patoulidas 2020	Patoulidas D., Papadopoulos C., Kalogirou M.-S. et al., Updated Meta-analysis Assessing the Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors on Surrogate End points in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>Am J Cardiol</i> 2020; 137:130-132	
Singh 2021	Singh A.K., Singh R., Cardiovascular Outcomes with SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev</i> 2021; 15(1):351-359	
Starr 2021	Starr J.A., Pinner N.A., Lisenby K.M. et al., Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. <i>Pharmacotherapy</i> 2021; 41(6):526-536	
SUGAR-DM-HF	Lee M.M.Y., Brooksbank K.J.M., Wetherall K. et al., Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). <i>Circulation</i> 2021; 143(6):516-525	
Teo 2021	Teo Y.H., Yoong C.S.Y., Syn N.L. et al., Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2021	

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC 2021** Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 16;77(6):772-810. https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2020.11.022?_ga=2.158404222.538427953.1637928923-1428627757.1637928923 [dostęp: 26.11.2021 r.]
- ESC-HFA 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart Journal* (2021) 42, 3599-3726. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure> [dostęp: 26.11.2021 r.]
- IQWIG 2011** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-93. Version: 1.0. Stand: 13.10.2021. https://www.iqwig.de/download/a21-93_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 29.11.2021 r.]
- SMC 2021** Scottish Medicine Consortium. Empagliflozin 10mg film-coated tablets (Jardiance®) Boehringer Ingelheim Ltd. Product update SMC2396. Published 11 October 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6334/empagliflozin-jardiance-abbreviated-final-sept-2021-for-website.pdf> [dostęp: 29.11.2021 r.]
- ZIN 2021** Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling empagliflozine (Jardiance®). 21 oktober 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2021/10/21/gvs-advies-empagliflozine-jardiance/Brief+aan+de+staatssecretaris+van+Volksgezondheid+Welzijn+en+Sport++betreft+GVS+beoordeling+empagliflozine+%28Jardiance%29.pdf> [dostęp: 29.11.2021 r.]

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4330.21.2020** 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≤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. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AWA/324_AWA_OT.4330.21.2020_Forxiga.pdf [dostęp: 13.12.2021 r.]
- Bernfort 2020** Bernfort L, Husberg M, Wiréhn A-B, et al. Implementation of Empagliflozin in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Established Cardiovascular Disease: Estimation of 5-Year Survival and Costs in Sweden. *Diabetes Ther.* 2020;11(12):2921-2930. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13300-020-00937-4> [dostęp: 28.12.2021 r.]
- ChPL Jardiance** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance: Ostatnia aktualizacja 07.12.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.12.2021 r.]
- Clarke 2004** Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia.* 2004;47(10):1747-1759. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-004-1527-z> [dostęp: 28.12.2021 r.]
- Di Tanna 2021** Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennisson C, Brazier J, Globe G. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(2):211-229
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. Data publikacji 29.07.2020 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> [dostęp: 28.12.2021 r.]
- Kamstra 2019** Kamstra R, Durkin M, Cai J, et al. Economic modelling of costs associated with outcomes reported for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the CANVAS and EMPA-REG cardiovascular outcomes trials. *Journal of Medical Economics.* 2019;22(3):280-287. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1562817> [dostęp: 28.12.2021 r.]
- McEwan 2020** McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, Petrie MC, Ber-genheim K, Qin L. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11):2147-2156.
- McEwan 2021** McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, Rosano G, Coats AJS, Dorigotti F, O'Sullivan D, Ramirez de Arellano A, Jankowska EA. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail* 2021.
- Niewydolność serca w Polsce 2020** Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Grudzień 2020.

Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
Raport refundacyjny	Raport refundacyjny Centrali NFZ za okres styczeń-wrzesień 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8092.html [dostęp: 16.12.2021 r.]
Reifsnider 2020	Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. ESC Heart Failure. 2020;7(6):3910-3918. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12985 [dostęp: 28.12.2021 r.]
Sullivan 2016	Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. Value Health. 2016 Dec;19(8):1002-1008. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098-3015(16)30509-5 [dostęp: 28.12.2021 r.]
Szczekliak 2021	Interna Szczekliaka 2021, pod red. Gajewski P., Choroby układu krążenia – Niewydolność serca. Przewlekła niewydolność serca., Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 414-435.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Rady NFZ z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
Zlecenie 324/2020	Zlecenie przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji leku Forxiga we wskazaniu: 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 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7196-324-2020-zlc [dostęp: 16.12.2021 r.]

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 2. Analiza kliniczna Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF). [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 6. Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych

Tabela 62. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym niewydolność serca zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. (spośród substancji możliwych do zastosowania w HFrEF wymienionych w wytycznych europejskich ESC-HFA z 2021 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna								
Ivabradinum								
Bixebra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991452278	58,30	61,22	72,62	72,62	R	3,20
Bixebra, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991427764	58,32	61,24	72,63	72,63	R	3,20
Bixebra, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991286613	69,12	72,58	83,97	80,29	R	6,88
Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991351274	86,35	90,67	104,34	104,34	R	3,20
Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991452285	86,35	90,67	104,34	104,34	R	3,20
Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991427511	86,40	90,72	104,39	104,39	R	3,20
Bixebra, tabl., 7.5 mg	56 szt.	05909991286927	103,68	108,86	122,53	120,43	R	5,30
Ivab, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991387044	68,00	71,40	82,79	80,29	R	5,70
Ivab, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991387051	102,00	107,10	120,77	120,43	R	3,54
Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05901878600772	62,64	65,77	77,16	77,16	R	3,20
Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991264710	69,33	72,80	84,19	80,29	R	7,10
Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05901878600789	93,96	98,66	112,33	112,33	R	3,20
Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991264734	105,61	110,89	124,56	120,43	R	7,33
Ivabradine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991348762	65,71	69,00	80,39	80,29	R	3,30
Ivabradine Genoptim , tabletki powlekane, 5 mg	56 szt.	05909991326470	65,61	68,89	80,28	80,28	R	3,20
Ivabradine Genoptim , tabletki powlekane, 7.5 mg	56 szt.	05909991326494	98,43	103,35	117,02	117,02	R	3,20
Ivabradine Mylan, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991322779	62,64	65,77	77,16	77,16	R	3,20
Ivabradine Mylan, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991322786	93,96	98,66	112,33	112,33	R	3,20
Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991298586	59,40	62,37	73,76	73,76	R	3,20
Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991298654	89,10	93,56	107,23	107,23	R	3,20
Ivares, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991313425	65,72	69,01	80,40	80,29	R	3,31
Ivares, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991313555	102,00	107,10	120,77	120,43	R	3,54
Ivohart, tabl. powl., 5 mg	112 szt.	05909991329822	131,24	137,80	153,19	153,19	R	3,98
Ivohart, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991329785	65,62	68,90	80,29	80,29	R	3,20
Ivohart, tabl. powl., 7.5 mg	112 szt.	05909991329891	196,86	206,70	224,37	224,37	R	5,97
Ivohart, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991329853	98,43	103,35	117,02	117,02	R	3,20
Raenom, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991307349	65,71	69,00	80,39	80,29	R	3,30
Raenom, tabl. powl., 7.5 mg	56 szt.	05909991307370	98,56	103,49	117,16	117,16	R	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
37.0, Leki moczopędne - pętlowe								
Furosemidum								
Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990223794	4,40	4,62	6,46	6,44	R	3,22
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	30 szt.	05909990135028	4,38	4,60	6,44	6,44	R	3,20
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton								
Spirolactonum								
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990965977	16,31	17,13	21,77	21,13	30%	6,98
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990965861	15,12	15,88	20,00	17,61	30%	7,67
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990965854	7,02	7,37	8,94	5,28	30%	5,24
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	05909990965885	27,43	28,80	35,23	35,22	30%	10,58
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990965878	9,18	9,64	12,50	10,57	30%	5,10
Spirolon, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990110223	18,63	19,56	23,68	17,61	30%	11,35
Spirolon, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990110216	5,24	5,50	6,55	3,52	30%	4,09
Spirolon, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909991244651	8,10	8,51	11,37	10,57	30%	3,97
Spirolon, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	05909991244668	16,20	17,01	21,65	21,13	30%	6,86
Spirolon 100, tabl. powl., 100 mg	20 szt.	05909990673124	9,99	10,49	14,09	14,09	30%	4,23
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	05909990488513	15,66	16,44	21,08	21,08	30%	6,32
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990117215	5,24	5,50	6,55	3,52	30%	4,09
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	05909990488414	8,95	9,40	12,26	10,57	30%	4,86
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego								
Bisoprolol fumarate								
Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05909991066529	13,98	14,68	19,87	19,87	R	6,40
Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909991066420	6,99	7,34	10,61	10,61	R	3,20
Bisoprolol Genoptim, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05909991358075	13,61	14,29	19,48	19,48	R	6,40
Bisoprolol Genoptim, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909991357993	6,80	7,14	10,41	10,41	R	3,20
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991097523	9,40	9,87	13,14	11,89	R	4,45
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05909991097554	18,79	19,73	24,92	23,78	R	7,54
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909991097400	4,70	4,94	6,79	5,94	R	4,05
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909991097448	9,40	9,87	13,14	11,89	R	4,45
Bisoprololum								
Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991015114	7,72	8,11	11,38	11,38	R	3,20
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991015015	4,91	5,16	7,01	5,94	R	4,27
Carvedilolum								
Atram 12,5, tabl., 12.5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990570430	7,98	8,38	9,61	3,96	30%	6,84

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570409	10,53	11,06	13,41	7,93	30%	7,86
Atram 6,25, tabl., 6.25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990570454	6,36	6,68	7,31	1,98	30%	5,92
Avedol, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074099	8,79	9,23	10,46	3,96	30%	7,69
Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074129	11,44	12,01	14,36	7,93	30%	8,81
Avedol, tabl. powl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074051	6,69	7,02	7,64	1,98	30%	6,25
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727148	8,21	8,62	9,85	3,96	30%	7,08
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727193	10,80	11,34	13,69	7,93	30%	8,14
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990727100	6,26	6,57	7,19	1,98	30%	5,80
Carvetrend, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909991017019	9,13	9,59	10,82	3,96	30%	8,05
Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991017118	11,29	11,85	14,20	7,93	30%	8,65
Carvetrend, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909991016814	7,34	7,71	8,02	0,99	30%	7,33
Carvetrend, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909991016913	6,70	7,04	7,66	1,98	30%	6,27
Coryol, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909990983315	6,70	7,04	7,66	1,98	30%	6,27
Coryol 12,5 mg, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909990216505	8,86	9,30	10,53	3,96	30%	7,76
Coryol 25 mg, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990216567	11,02	11,57	13,92	7,93	30%	8,37
Coryol 3,125 mg, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909990216604	7,34	7,71	8,02	0,99	30%	7,33
Hypoten, tabl. powl., 12.5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048496	27,00	28,35	31,90	13,21	30%	22,65
Hypoten, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048489	8,86	9,30	10,53	3,96	30%	7,76
Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048540	35,10	36,86	42,44	26,42	30%	23,95
Hypoten, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048502	11,34	11,91	14,26	7,93	30%	8,71
Hypoten, tabl. powl., 6.25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990048472	20,52	21,55	23,59	6,60	30%	18,97
Hypoten, tabl. powl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990048465	6,70	7,04	7,66	1,98	30%	6,27
Symtrend, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074754	7,48	7,85	9,08	3,96	30%	6,31
Symtrend, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074662	8,63	9,06	11,41	7,93	30%	5,86
Symtrend, tabl. powl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990074792	6,20	6,51	7,13	1,98	30%	5,74
Vivacor, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687909	10,26	10,77	12,00	3,96	30%	9,23
Vivacor, tabl., 12.5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687930	20,52	21,55	23,90	7,93	30%	18,35
Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687862	13,28	13,94	16,29	7,93	30%	10,74
Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687879	24,84	26,08	30,04	15,85	30%	18,95
Vivacor, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687886	6,48	6,80	7,42	1,98	30%	6,03
Vivacor, tabl., 6.25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687893	12,96	13,61	14,84	3,96	30%	12,07
Nebivololi hydrochloridum								
Nebivolol Genoptim, tabl., 5 mg	100 szt.	05909991369569	24,84	26,08	33,20	33,20	R	10,67
Nebivolol Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991369552	7,78	8,17	11,25	11,10	R	3,35

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Nebivololum								
Daneb, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990750290	10,24	10,75	13,84	11,10	R	5,94
Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990662425	8,79	9,23	12,50	11,89	R	3,81
Ebivol, tabl., 5 mg	60 szt.	05909990662456	17,28	18,14	23,33	23,33	R	6,40
Ivineb, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990805495	8,16	8,57	11,67	11,10	R	3,77
Nebicard, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991390358	16,08	16,88	21,83	21,83	R	5,97
Nebicard, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991390372	32,16	33,77	41,44	41,44	R	11,95
Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990685189	12,37	12,99	16,08	11,10	R	8,18
Nebicard, tabl., 5 mg	56 szt.	05909990685202	18,36	19,28	24,23	22,19	R	8,01
Nebilenin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990689774	13,18	13,84	16,92	11,10	R	9,02
Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990670185	12,44	13,06	16,15	11,10	R	8,25
Nebinad, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990648719	12,10	12,71	15,80	11,10	R	7,90
Nebispes, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990673865	10,80	11,34	14,43	11,10	R	6,53
NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990653300	9,61	10,09	13,18	11,10	R	5,28
NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	05907626703597	16,42	17,24	22,19	22,19	R	5,97
Nebivolol Aurovitas, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991357047	8,23	8,64	11,73	11,10	R	3,83
Nebivolol Krka, tabl., 5 mg	30 szt.	03838989716172	8,69	9,12	12,39	11,89	R	3,70
Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641000	30,78	32,32	39,44	39,44	R	10,67
Nebivor, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990640997	9,18	9,64	12,91	11,89	R	4,22
Nedal, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990642809	14,15	14,86	17,95	11,10	R	10,05
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Benazeprilum								
Lotensin, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990118915	18,52	19,45	21,47	6,37	R	19,08
Lotensin, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990119011	26,46	27,78	31,31	12,73	R	26,54
Lotensin, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990118816	13,82	14,51	15,54	3,18	R	15,54
Cilazaprilum								
Cazaprol, tabl. powl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990678648	7,78	8,17	8,81	2,05	R	8,81
Cazaprol, tabl. powl., 2,5 mg	28 szt.	05909990678655	12,05	12,65	14,17	4,77	R	12,60
Cazaprol, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990678679	19,39	20,36	23,15	9,55	R	19,57
Cilan, tabl. powl., 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066636	4,75	4,99	5,32	1,02	R	5,32
Cilan, tabl. powl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066667	8,15	8,56	9,21	2,05	R	9,21
Cilan, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066780	13,82	14,51	16,15	5,12	R	14,23
Cilazaprilum								
Cilan, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066803	22,02	23,12	26,07	10,23	R	22,24

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Enalaprilum								
Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990015030	4,26	4,47	6,10	5,12	R	4,18
Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990015054	8,37	8,79	11,74	10,23	R	7,91
Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990020836	7,88	8,27	11,22	10,23	R	7,39
Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990020829	14,58	15,31	20,08	20,08	R	12,80
Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990014934	2,91	3,06	3,88	2,56	R	3,88
Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990014958	5,31	5,58	7,21	5,12	R	5,29
Lisinoprilum								
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991235826	5,45	5,72	7,35	5,12	R	5,43
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991013417	7,56	7,94	9,57	5,12	R	7,65
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991357337	10,21	10,72	13,67	10,23	R	9,84
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991365691	10,26	10,77	13,72	10,23	R	9,89
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991235819	10,85	11,39	14,34	10,23	R	10,51
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991013516	14,58	15,31	18,26	10,23	R	14,43
LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	30 tabl.	05909991266608	11,02	11,57	14,52	10,23	R	10,69
LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991013318	3,78	3,97	4,79	2,56	R	4,79
Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990939817	10,26	10,77	12,40	5,12	R	10,48
Lisinoratio 20, tabletki, 20 mg	28 szt.	05909991392697	9,18	9,64	12,43	9,55	R	8,85
Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990939916	16,20	17,01	19,96	10,23	R	16,13
Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990939718	6,91	7,26	8,08	2,56	R	8,08
Lisiprol, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990682447	10,26	10,77	12,29	4,77	R	10,72
Lisiprol, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990682461	16,20	17,01	19,80	9,55	R	16,22
Lisiprol, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990682409	6,70	7,04	7,80	2,39	R	7,80
Ranopril, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991133122	7,43	7,80	9,32	4,77	R	7,75
Ranopril, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991133023	13,75	14,44	17,23	9,55	R	13,65
Ranopril, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991132927	3,69	3,87	4,63	2,39	R	4,63
Perindoprilum								
Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt. (1 x 30 szt.)	05909990569311	11,34	11,91	13,54	5,12	R	11,62
Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990337774	19,21	20,17	21,80	5,12	R	19,88
Quinapril								
Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991165710	12,79	13,43	15,58	6,82	R	13,03
Quinaprilum								
Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990707010	10,80	11,34	12,43	3,41	R	12,22
Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990707119	17,16	18,02	20,17	6,82	R	17,62

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	05909991080129	26,29	27,60	31,13	12,73	R	26,36
Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990706914	8,10	8,51	9,05	1,71	R	9,05
Acurenal, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125516	11,02	11,57	12,66	3,41	R	12,45
Acurenal, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125615	15,12	15,88	18,02	6,82	R	15,47
Acurenal, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990953882	25,26	26,52	30,20	13,64	R	25,09
Acurenal, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125417	8,05	8,45	8,99	1,71	R	8,99
Ramiprilum								
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991340766	10,10	10,61	15,38	15,38	R	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991308971	11,34	11,91	16,68	16,68	R	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571468	12,31	12,93	17,70	17,70	R	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990571475	24,84	26,08	33,48	33,48	R	25,60
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571499	6,16	6,47	9,42	9,42	R	6,40
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990571505	12,42	13,04	17,81	17,81	R	12,80
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653379	14,29	15,00	19,55	19,10	R	12,40
Apo-Rami, tabl., 2.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653355	3,60	3,78	5,30	4,77	R	3,73
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653362	7,19	7,55	10,34	9,55	R	6,76
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337989	15,97	16,77	21,54	20,46	R	13,88
Axtil, tabl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337958	4,00	4,20	5,83	5,12	R	3,91
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337972	7,93	8,33	11,28	10,23	R	7,45
Ivipril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990962020	12,42	13,04	17,59	17,59	R	11,95
Ivipril, tabl., 2.5 mg	28 szt.	05909990961955	3,10	3,26	4,78	4,77	R	3,21
Ivipril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990961986	6,16	6,47	9,26	9,26	R	5,97
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990661756	14,04	14,74	19,29	19,10	R	12,14
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991344603	10,10	10,61	15,38	15,38	R	12,80
Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991369910	12,96	13,61	18,38	18,38	R	12,80
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990212170	4,81	5,05	6,68	5,12	R	4,76
Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg	30 szt.	05909991369903	7,18	7,54	10,49	10,23	R	6,66
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990212248	7,56	7,94	10,89	10,23	R	7,06
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990924653	14,71	15,45	20,00	19,10	R	12,85
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694655	15,97	16,77	21,32	19,10	R	14,17
Polpril, tabl., 2.5 mg	28 szt.	05909990924608	3,67	3,85	5,36	4,77	R	3,79
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990924646	7,35	7,72	10,51	9,55	R	6,93
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694631	7,87	8,26	11,05	9,55	R	7,47
Ramikor, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991093334	10,10	10,61	15,16	15,16	R	11,95

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ramikor, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	05909991093280	2,65	2,78	4,30	4,30	R	3,20
Ramikor, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991093303	5,08	5,33	8,13	8,13	R	5,97
Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991326012	14,90	15,65	20,42	20,42	R	12,80
Ramipril Aurovitas, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909991325893	3,80	3,99	5,62	5,12	R	3,70
Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991325954	7,45	7,82	10,77	10,23	R	6,94
Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991316655	11,88	12,47	17,02	17,02	R	11,95
Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991316464	5,94	6,24	9,03	9,03	R	5,97
Ramipril Krka, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991070540	12,31	12,93	17,48	17,48	R	11,95
Ramipril Krka, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991070441	6,16	6,47	9,26	9,26	R	5,97
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017461	10,15	10,66	15,21	15,21	R	11,95
Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017447	2,75	2,89	4,41	4,41	R	3,20
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017454	5,56	5,84	8,63	8,63	R	5,97
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909990047987	13,82	14,51	19,07	19,07	R	11,95
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt.	05909990047949	3,46	3,63	5,15	4,77	R	3,58
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt.	05909990047963	6,91	7,26	10,05	9,55	R	6,47
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414153	13,48	14,15	18,70	18,70	R	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447540	13,48	14,15	18,70	18,70	R	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	13,59	14,27	18,82	18,82	R	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402006	13,59	14,27	18,82	18,82	R	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427153	13,59	14,27	18,82	18,82	R	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991401566	13,61	14,29	18,84	18,84	R	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990916016	15,98	16,78	21,33	19,10	R	14,18
Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478217	7,37	7,74	9,26	4,77	R	7,69
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478316	9,83	10,32	13,11	9,55	R	9,53
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447939	13,82	14,51	19,07	19,07	R	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427276	14,15	14,86	19,41	19,10	R	12,26
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610532	15,66	16,44	21,21	20,46	R	13,55
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991004392	46,66	48,99	58,39	58,39	R	38,40
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610440	3,89	4,08	5,71	5,12	R	3,79
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	05909991004378	11,66	12,24	16,19	15,35	R	10,44
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991447953	6,91	7,26	10,05	9,55	R	6,47
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991427252	7,01	7,36	10,14	9,55	R	6,56
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610495	7,78	8,17	11,11	10,23	R	7,28
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	23,33	24,50	30,69	30,69	R	19,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
tert-Butylamini Perindoprilum								
Vidotin, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990653614	5,94	6,24	7,87	5,12	R	5,95
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Candesartanum cilexetili								
Candepres, tabl., 16 mg	28 szt.	05909991433109	15,12	15,88	20,13	18,02	30%	7,52
Candepres, tabl., 32 mg	30 szt.	05909991453398	32,39	34,01	40,94	38,61	30%	13,91
Carzap, tabletki, 32 mg	30 szt.	05909991438876	32,85	34,49	41,43	38,61	30%	14,40
Karbis, tabletki, 16 mg	28 szt.	05909991389468	15,34	16,11	20,36	18,02	30%	7,75
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	05909991392475	16,58	17,41	21,66	18,02	30%	9,05
Karbis, tabletki, 16 mg	56 szt.	05909991389475	30,67	32,20	38,82	36,04	30%	13,59
Karbis, tabl., 16 mg	56 szt.	05909991392482	33,16	34,82	41,45	36,04	30%	16,22
Karbis, tabletki, 32 mg	28 szt.	05909991389512	30,67	32,20	38,82	36,04	30%	13,59
Karbis, tabl., 32 mg	28 szt.	05909991395100	33,16	34,82	41,45	36,04	30%	16,22
Karbis, tabletki, 8 mg	28 szt.	05909991389420	7,67	8,05	10,62	9,01	30%	4,31
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	05909991390242	8,29	8,70	11,27	9,01	30%	4,96
Karbis, tabletki, 8 mg	56 szt.	05909991389437	15,34	16,11	20,36	18,02	30%	7,75
Karbis, tabl., 8 mg	56 szt.	05909991390259	16,58	17,41	21,66	18,02	30%	9,05
Ranacand, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990801350	22,57	23,70	27,95	18,02	30%	15,34
Ranacand, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990801367	11,29	11,85	14,42	9,01	30%	8,11
Candesartanum cilexetilum								
Atacand, tabl., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990430123	23,47	24,64	28,88	18,02	30%	16,27
Atacand, tabl., 8 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990430017	13,23	13,89	15,27	4,51	30%	12,11
Atacand, tabl., 8 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990430024	11,06	11,61	14,18	9,01	30%	7,87
Candepres, tabl., 16 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990739653	21,28	22,34	26,60	18,02	30%	13,99
Candepres, tabl., 32 mg	28 szt.	05909990739707	33,92	35,62	42,25	36,04	30%	17,02
Candepres, tabl., 8 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990739592	10,80	11,34	13,91	9,01	30%	7,60
Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	05909990937172	19,44	20,41	24,66	18,02	30%	12,05
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	05909990937196	41,70	43,79	50,42	36,04	30%	25,19
Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	05909990937264	38,88	40,82	47,45	36,04	30%	22,22
Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	05909990937080	9,72	10,21	12,78	9,01	30%	6,47
Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	05909990937103	20,85	21,89	26,14	18,02	30%	13,53
Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990962945	19,44	20,41	24,66	18,02	30%	12,05
Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990962839	9,72	10,21	12,78	9,01	30%	6,47
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990772193	22,68	23,81	28,06	18,02	30%	15,45

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	05909990772209	42,34	44,46	51,09	36,04	30%	25,86
Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	05909990772230	42,34	44,46	51,09	36,04	30%	25,86
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990772162	11,34	11,91	14,48	9,01	30%	8,17
Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	05909990772179	23,00	24,15	28,40	18,02	30%	15,79
Losartanum								
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990674411	10,84	11,38	13,95	9,01	30%	7,64
Lakea, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991108212	10,80	11,34	14,05	9,65	30%	7,30
Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990638659	20,41	21,43	25,68	18,02	30%	13,07
Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990818914	10,21	10,72	13,29	9,01	30%	6,98
Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	05909990649112	20,41	21,43	25,68	18,02	30%	13,07
Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	05909990649129	25,92	27,22	32,82	27,03	30%	13,90
Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991055110	11,56	12,14	14,85	9,65	30%	8,10
Losagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990639885	6,48	6,80	9,37	9,01	30%	3,06
Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 100 mg	28 tabl.	05909991297060	10,69	11,22	15,47	15,47	30%	4,64
Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabl.	05909991296940	5,35	5,62	8,19	8,19	30%	2,46
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990956654	10,80	11,34	14,05	9,65	30%	7,30
Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990621439	10,26	10,77	13,34	9,01	30%	7,03
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990573905	11,79	12,38	15,09	9,65	30%	8,34
Presartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990724345	8,37	8,79	11,50	9,65	30%	4,75
Xartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990481118	18,68	19,61	22,32	9,65	30%	15,57
Losartanum kalicum								
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991073428	21,68	22,76	27,01	18,02	30%	14,40
Loreblok, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990770601	7,56	7,94	10,51	9,01	30%	4,20
Valsartanum								
Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt.. (4 blist.po 7 szt.)	05909990773763	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt.. (4 blist.po 7 szt.)	05909990773695	10,25	10,76	13,33	9,01	30%	7,02
Awalone, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909990688739	15,01	15,76	20,01	18,02	30%	7,40
Awalone, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909990688548	7,51	7,89	10,46	9,01	30%	4,15
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991230395	13,93	14,63	18,88	18,02	30%	6,27
Axudan, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991253912	14,31	15,03	19,28	18,02	30%	6,67
Axudan, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991253226	7,40	7,77	10,34	9,01	30%	4,03
Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751877	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751594	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
Diovan, tabl. powl., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990929238	14,58	15,31	17,88	9,01	30%	11,57

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Diovan, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990929214	28,84	30,28	34,53	18,02	30%	21,92
Diovan, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990929115	18,90	19,85	22,42	9,01	30%	16,11
Dipper - Mono, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909990831067	21,60	22,68	26,93	18,02	30%	14,32
Dipper - Mono, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	05909990831081	32,29	33,90	40,53	36,04	30%	15,30
Dipper - Mono, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909990830961	10,80	11,34	13,91	9,01	30%	7,60
Dipper - Mono, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	05909990830985	15,71	16,50	20,75	18,02	30%	8,14
Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990682065	18,82	19,76	24,01	18,02	30%	11,40
Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990681877	10,26	10,77	13,34	9,01	30%	7,03
Valorion, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991299590	15,01	15,76	20,01	18,02	30%	7,40
Valorion, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991299583	7,51	7,89	10,46	9,01	30%	4,15
Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	60 szt.	05909990818983	44,44	46,66	53,59	38,61	30%	26,56
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074969	20,74	21,78	26,03	18,02	30%	13,42
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	90 szt.	05909990818990	64,80	68,04	76,97	57,92	30%	36,43
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 szt.	05909990818853	22,23	23,34	27,79	19,31	30%	14,27
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074945	10,37	10,89	13,46	9,01	30%	7,15
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	90 szt.	05909990818860	32,40	34,02	39,84	28,96	30%	19,57
Valsartan Aurovitas, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991345815	13,82	14,51	18,77	18,02	30%	6,16
Valsartan Aurovitas, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991345785	6,91	7,26	9,83	9,01	30%	3,52
Valsartan Medical Valley, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909991282608	11,88	12,47	16,72	16,72	30%	5,02
Valsartan Medical Valley, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909991282455	5,94	6,24	8,81	8,81	30%	2,64
Valtap, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909990804580	12,10	12,71	16,96	16,96	30%	5,09
Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	05909991088118	24,19	25,40	32,03	32,03	30%	9,61
Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909990804542	6,21	6,52	9,09	9,01	30%	2,78
Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	05909991088101	12,42	13,04	17,29	17,29	30%	5,19
Valzek, tabl., 160 mg	28 szt.	05909991202330	18,36	19,28	23,53	18,02	30%	10,92
Valzek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991202286	9,18	9,64	12,21	9,01	30%	5,90
Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909990827480	20,74	21,78	26,03	18,02	30%	13,42
Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909990827459	10,37	10,89	13,46	9,01	30%	7,15

R - ryczałt