

Analiza Problemu Decyzyjnego

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca
(LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 października 2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz skrótów..... | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO | 14 |
| 1 Cel opracowania..... | 15 |
| 2 Opis problemu zdrowotnego..... | 15 |
| 2.1 Definicja..... | 15 |
| 2.2 Etiologia i patofizjologia..... | 17 |
| 2.3 Rozpoznanie | 19 |
| 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie | 24 |
| 2.5 Obraz kliniczny..... | 27 |
| 2.6 Epidemiologia | 28 |
| 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne | 35 |
| 2.8 Wpływ choroby na jakość życia | 39 |
| 2.9 Leczenie przewlekłej niewydolności serca..... | 42 |
| 2.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej | 44 |
| 2.9.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe..... | 45 |
| 2.9.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne..... | 45 |
| 2.9.1.2.1 <i>European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA)</i> | 45 |
| 2.9.1.2.2 <i>American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA)</i> | 47 |
| 2.9.1.2.3 <i>Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership</i> | 48 |
| 2.9.1.2.4 <i>Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS)</i> | 49 |
| 2.9.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych..... | 49 |
| 2.10 Finansowanie leczenia PNS w Polsce..... | 51 |
| 3 Niezaspokojone potrzeby..... | 54 |
| 4 Wybór populacji docelowej..... | 56 |
| 5 Liczebność populacji docelowej | 58 |
| 6 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)..... | 60 |
| 6.1 Charakterystyka produktu leczniczego | 61 |
| 6.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji | 71 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | | |
|--------|---|-----|
| 7 | Rekomendacji agencji HTA | 71 |
| 7.1 | Rekomendacje AOTMiT | 71 |
| 7.2 | Rekomendacje zagraniczne | 71 |
| 8 | Dobór komparatorów..... | 76 |
| 9 | Dobór punktów końcowych | 78 |
| 10 | Zakres analiz..... | 81 |
| 10.1 | Analiza kliniczna..... | 81 |
| 10.2 | Analiza ekonomiczna | 83 |
| 10.3 | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 84 |
| 11 | Załączniki..... | 86 |
| 11.1 | Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych | 86 |
| 11.1.1 | <i>European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA)</i> | 86 |
| 11.1.1 | <i>American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA)</i> | 86 |
| 11.2 | Terapie finansowane w leczeniu PNS | 88 |
| 11.1 | Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS..... | 91 |
| 11.2 | Wkład autorów w opracowanie raportu | 119 |
| | Spis Tabel | 120 |
| | Spis Wykresów | 122 |
| | Piśmiennictwo | 123 |

Wykaz skrótów

| | |
|----------|--|
| ACEI | Inhibitor konwertazy angiotensyny (z ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>) |
| ACCF | <i>American College of Cardiology Foundation</i> |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| ARB | Bloker receptora angiotensynowego (z ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) |
| ARNI | Inhibitor neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego (z ang. <i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</i>) |
| AWMSG | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CPAP | Stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (z ang. <i>continuous positive airway pressure</i>) |
| EKG | Elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EMPA | Empagliflozyna |
| EUnetHTA | <i>European Network for Health Technology Assessment</i> |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>) |
| HAS | <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| HFimpEF | Niewydolność serca z poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory (z ang. <i>heart failure with improved ejection fraction</i>) |
| HFmrEF | Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>) |
| HFpEF | Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>) |
| HFrEF | Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>) |
| HRV | Zmienność rytmu zatokowego (z ang. <i>heart rate variability</i>) |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---------|---|
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>) |
| IQWiG | <i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LK | Lewa komora |
| LP | Lewy przedsionek |
| LVEF | Fracja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>) |
| MRA | Antagonista receptora mineralokortykosteroidowego (z ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> |
| GHDx | <i>Global Health Data Exchange</i> |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| HFA | <i>Heart Failure Association</i> |
| NCPE | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PICO | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PNS | Przewlekła niewydolność serca |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RTG | Badanie rentgenowskie |
| SGLT1/2 | Kotransporter sodowo-glukozowy 1/2 (z ang. <i>sodium-glucose co-transporter-1/2</i>) |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| QoL | Jakość życia (z ang. <i>quality of life</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |
| ZUS | Zakład Ubezpieczeń Społecznych |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-pro-BNP wynosi >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

Problem zdrowotny

Niewydolność serca definiuje się jako stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Ogółem przyczyną przewlekłej niewydolności serca (PNS) są choroby serca, które zaburzą napełnianie lub wyrzut krwi z ko-

mory/komór. W zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory serca wyróżnia się niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność skurczowa (HFrEF), z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność rozkurczowa, HFpEF) oraz z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF).

Objawy PNS, które są efektem tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu, występują w różnych konstelacjach, rozwijają się często przez wiele lat na podłożu różnych chorób. Przewlekła niewydolność serca to choroba postępująca, w przebiegu której stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Postępowaniu PNS sprzyja głównie nieleczone lub nieskutecznie leczona choroba podstawowa (przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze). W przebiegu PNS skutek działania różnych czynników może dochodzić do występowania zaostrzeń, a niewydolność serca może również doprowadzić do wystąpienia powikłań takich, jak nagła śmierć sercowa, migotanie przedsionków lub zatorowość obwodowa.

Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ok. 10% rocznie, a w populacji chorych z HFrEF roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%. W populacji chorych z HFpEF szacowana roczna śmiertelność jest niższa: 5-8%, choć wyniki niektórych badań wskazują, że u pacjentów > 65 r.ż. śmiertelność w obu postaciach PNS jest podobna. W HFmrEF śmiertelność jest mniejsza niż w HFrEF i podobna jak w HFpEF.

Dane z literatury wskazują, że chorzy z HFpEF stanowią ok. 50% populacji pacjentów z PNS, choć występują duże różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami (40-71%), prawdopodobnie spowodowane przez odmienne definicje

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

choroby, typ badania, kontekst kliniczny (pacjenci ambulatoryjni/hospitalizowani) i lokalizację geograficzną. Dane z USA pokazują także, że wśród chorych hospitalizowanych z powodu PNS udział tych z HFpEF wzrósł z 33% w 2005 r. do 39% w 2010 r. Częstość rehospitalizacji między pacjentami z zachowaną i zmniejszoną frakcją wyrzutową jest podobna.

Na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia chorobowość na PNS w Polsce w 2018 r. wyniosła 1 242 129 przypadków, co stanowi 3,2% populacji naszego kraju. Współczynnik chorobowości wyniósł 3 234:100 000 ludności. W 5-letnim okresie obserwacji liczba chorych z niewydolnością serca wzrosła o 5,5%, z 1,18 mln do 1,24 mln. Zapadalność na PNS w 2018 roku wyniosła 127 036 przypadków; współczynnik zapadalności wynosił natomiast 331:100 000 ludności. Na przestrzeni lat 2014-2018 zmniejszeniu uległa natomiast wartość współczynnika zapadalności rejestrowanej, z 440 do 331 na 100 000 ludności. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w 2018 r. wyniosła 142 379 przypadków, co stanowiło 33,8% wszystkich zgonów w tym roku. Współczynnik śmiertelności z powodu PNS wyniósł 371:100 000 ludności. Od 2014 roku obserwuje się wzrost bezwzględnej liczby zgonów pacjentów z niewydolnością serca o 27%. W latach 2014-2018 obserwowano także tendencję wzrostową wskaźnika zgonów na 100 000 ludności – z 291 w 2014 do 371 na 100 000 ludności w 2018 roku.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zalecenia dla chorych z HFmrEF są podobne do terapii pacjentów z HFrEF i obejmują takie grupy leków jak diuretyki, beta blokery, ARNI,

ACEI/ARB i MRA. Dodatkowo wytyczne amerykańskie z 2022 r. zalecają stosowanie inhibitorów SGLT2 (flozyn) (klasa rekomendacji: 2a). Należy zwrócić uwagę, że zalecenie dotyczące stosowania flozyn powstało w oparciu o wyniki badania *EMPEROR-Preserved*, przed publikacją danych z próby *DELIVER*.

Wytyczne leczenia chorych z HFpEF podkreślają istotność leczenia chorób współistniejących (w tym np. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków) i eliminowania czynników ryzyka. W kontroli objawów zalecane jest stosowanie diuretyków. Wytyczne *American Heart Association, American College of Cardiology i Heart Failure Society of America* z 2022 r. zalecają stosowanie u tej grupy pacjentów inhibitorów SGLT2 (klasa rekomendacji: 2a) oraz rozważenie włączenia takich grup leków jak MRA, ARB lub ARNI – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej. Podobnie jak w przypadku HFmrEF, zalecenie dotyczące stosowania flozyn nie uwzględniało opublikowanych później danych z próby *DELIVER*.

Postępowanie przedstawione powyżej zatem stanowi optymalne leczenie standardowe (SoC, ang. *Standard of Care*). Zgodnie z wytycznymi empagliflozyna stanowi 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).

Wybór populacji docelowej

Rozpoznanie HFpEF zgodnie z najnowszymi wytycznymi obejmuje obecność objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

serca oraz wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory ($\geq 50\%$). Celem potwierdzenia tego rozpoznania dodatkowo wymagane jest wykazanie obiektywnych nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych serca, spójnych z obecnością dysfunkcji rozkurczowej lewej komory lub podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory, w tym podniesione stężenie peptydów natriuretycznych: NT-proBNP > 125 pg/ml (rytm zatokowy) lub > 365 pg/ml (migotanie przedsionków), BNP > 35 pg/ml (rytm zatokowy) lub > 105 pg/ml (migotanie przedsionków) (*ESC-HFA 2021*).

W przypadku HFmrEF, zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi, rozpoznanie opiera się o wykazanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca oraz pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) 41-49%. Wykazane nieprawidłowości budowy serca lub zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP ≥ 35 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 125 pg/ml), choć nieujęte wśród obowiązkowych kryteriów diagnostycznych, zgodnie z wytycznymi mogą pomóc w postawieniu właściwej diagnozy (*ESC-HFA 2021*).

W badaniu *EMPEROR-Preserved* kryteria włączenia obejmowały objawowych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowaną jako LVEF $> 40\%$ (przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF $\leq 40\%$ w stanie stabilnym), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP w ocenie centralnej (> 300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków) oraz z obecnością co najmniej jednego obiektywnego dowodu potwierdzającego HF (choroba strukturalna serca w badaniu echokardiograficznym – powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia

lewej komory serca, lub udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym, przy czym wymagano by niewydolność serca była główną przyczyną hospitalizacji).

Populację refundacyjną wniosku stanowią dorośli z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Kryteria refundacyjne wynikają zatem z uogólnienia kryteriów określonych w europejskich wytycznych klinicznych i nie rozróżniają populacji HFmrEF oraz HFpEF, wymagając potwierdzenia nieprawidłowości strukturalnych i czynnościowych w każdym przypadku (co jest wymagane w HFpEF, ale tylko zalecane w HFmrEF) oraz wprowadzając jeden próg NT-proBNP, stanowiący jednoznaczne potwierdzenie nieprawidłowości czynnościowych, bez względu na obecność migotania przedsionków. Jest to zatem populacja praktycznie zgodna z *EMPEROR-Preserved*, gdzie u wszystkich chorych bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej wymagano obecności obiektywnego dowodu HF oraz podwyższonego stężenia NT-proBNP > 300 pg/ml (także u pacjentów bez migotania przedsionków).

Przedstawione definicje populacji docelowej zakładają poszerzenie populacji objętej refundacją produktu leczniczego Jardiance o dwie subpopulacje chorych, obecnie nieobjętych refundacją: chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) oraz z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF). Poszerzone kryteria refundacyjne obejmą przez to pacjentów z objawową niewydolnością serca niezależnie od wielkości

frakcji wyrzutowej, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Oceniana interwencja

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem ko-transportera 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 przesącza kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu.

Empagliflozyna, poza udowodnionym działaniem poprawiającym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanałika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi: zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanałkowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową.

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. *Standard of Care*)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; jakość życia i objawy choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych; inne surogatowe punkty końcowe; bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: 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

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów

Lecniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istot-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

nego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2022 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w populacji chorych na objawową przewlekłą niewydolność

serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HFpEF i HFmrEF. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycz-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

nymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Definicja

Niewydolność serca definiuje się jako stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody (*Surdacki 2022*).

Można wyróżnić niewydolność serca:

- świeżo rozpoznaną – występującą po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów;
- przemijającą – gdy objawy stwierdza się jedynie w ograniczonym przedziale czasowym (np. wyłącznie w ostrej fazie zawału serca);
- przewlekłą – w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu ok. 1 miesiąca), pogarszającą się lub niewyrównaną (*Surdacki 2022*).

Dodatkowo wyróżnia się niewydolność serca:

- w zależności od frakcji wyrzutowej komory:
 - ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność skurczowa, HFrEF; z ang. *heart failure with reduced ejection fraction*);

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność rozkurczowa, HFpEF, z ang. *heart failure with preserved ejection fraction*);
- z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF, z ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*);
- w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub krążeniu dużym: lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową);
- ze zwiększoną pojemnością minutową serca (*Surdacki 2022*).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 niewydolność serca oznaczana jest kodem I50, przy czym nie wyróżnia się oddzielnych kodów zależnie od dynamiki objawów, czasu trwania NS lub w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące umiejscowienia niewydolności serca w klasyfikacji ICD-10.

Tabela 1. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

| ICD-10 | Rozpoznanie |
|--------|-----------------------------------|
| I50 | Niewydolność serca |
| I50.0 | Niewydolność serca zastoinowa |
| I50.1 | Niewydolność serca lewokomorowa |
| I50.9 | Niewydolność serca, nie określona |

W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań (główne, oraz opcjonalne kody dodatkowe dotyczące stopnia nasilenia oraz przebiegu schorzenia) odnoszące się do niewydolności serca.

Tabela 2. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2022).

| ICD-11 | Rozpoznanie |
|-------------------|--|
| Kod główny | |
| BD10 | Zastoinowa niewydolność serca |
| BD11 | Lewokomorowa niewydolność serca |
| BD11.0 | Lewokomorowa niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową |
| BD11.1 | Lewokomorowa niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową |
| BD11.2 | Lewokomorowa niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową |
| BD11.Z | Lewokomorowa niewydolność serca, nieokreślona |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| ICD-11 | Rozpoznanie |
|---|--|
| BD12 | Niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową serca (<i>high output syndromes</i>) |
| BD13 | Prawokomorowa niewydolność serca |
| BD14 | Obukomorowa niewydolność serca |
| Kody dodatkowe odnoszące się do stopnia nasilenia objawów NS[^] | |
| XS3A | Klasa I wg NYHA – brak ograniczeń aktywności fizycznej |
| XS6B | Klasa II wg NYHA – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej |
| XS9T | Klasa III wg NYHA – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej |
| XS9F | Klasa IV wg NYHA – dyskomfort odczuwany przy dowolnej aktywności fizycznej |
| Kody dodatkowe odnoszące się do przebiegu choroby[@] | |
| XT5R | Ostra (NS) |
| XT8W | Przewlekła (NS) |

[^] dodawane do wszystkich kodów głównych z wyjątkiem BD12;

[@] dodawane do wszystkich kodów głównych z wyjątkiem BD11.0-2, BD12.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Ogółem przyczyną przewlekłej niewydolności serca (PNS) są choroby serca, które zaburzają napełnianie lub wyrzut krwi z komory/komór. W patogenezie PNS można wyróżnić pewne podstawowe mechanizmy:

- pierwotne upośledzenie kurczliwości, spowodowane:
 - uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego), które mogą być wywołane m. in. zawałem serca, reakcją autoimmunologiczną, zakażeniami, toksynami i/lub innymi czynnikami,
 - zmniejszoną kurczliwością żywotnych obszarów mięśnia serca, np. przemijające ostre niedokrwienie, „zamrożenie” (hibernacja) mięśnia lewej komory przy przewlekłym zmniejszeniu przepływu wieńcowego lub „ogłuszenie” po epizodzie ostrego niedokrwienia,
- przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór – skutek nadciśnienia tętniczego lub wad serca,
- upośledzenie rozkurczu – wywołane chorobami osierdzia, przerostem mięśnia sercowego, kardiomiopatią restrykcyjną lub przerostową,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie (*Surdacki 2022*).

Istotą HFpEF jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, przez co pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Do tej postaci choroby predysponuje

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

m. in. podeszły wiek, płeć żeńska i otyłość. Najczęstszymi przyczynami niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową są:

- nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza z przerostem lewej komory),
- choroba niedokrwienna serca,
- cukrzyca,
- wada zastawkowa,
- kardiomiopatia przerostowa,
- kardiomiopatia restrykcyjna (np. w amyloidozie serca),
- zaciskające zapalenie osierdzia (*Surdacki 2022*).

W rozwoju dysfunkcji rozkurczowej można wyróżnić następujące mechanizmy:

- zwolnienie czynnej relaksacji lewej komory wskutek niedokrwienia lub nadmiernego obciążenia następczego,
- brak synchronicznej relaksacji,
- zmniejszenie biernej podatności ściany lewej komory,
- podwyższenie ciśnienia wewnątrzosierdziowego (*Surdacki 2022*).

Powyższe mechanizmy mogą być zapoczątkowane przez takie czynniki jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, przerost mięśnia lewej komory, zwłóknienie ściany lewej komory lub zmiany jej właściwości sprężystych (charakterystyczne dla kardiomiopatii restrykcyjnych, np. w przebiegu amyloidozy) czy zaburzenia interakcji między lewą komorą serca a tętniczą częścią łożyska naczyniowego (występujące np. przez obniżenie podatności dużych naczyń tętniczych – zjawisko postępujące z wiekiem). Wzrost ciśnienia napełniania może także wystąpić z powodu czynników pozasercowych ograniczających rozkurcz (np. zaciskające zapalenie osierdzia) oraz przy przeciążeniu objętościowym lewej komory (np. przewodnienie, niedomykalność zastawki mitralnej/aortalnej) (*Surdacki 2022*).

Chorzy z rozkurczową niewydolnością serca wykazują zwiększoną wrażliwość na skrócenie fazy rozkurczu, co występuje np. w przypadku tachykardii. Przyspieszenie akcji serca powoduje dalszy wzrost ciśnienia napełniania i ujawnienie się bądź nasilenie objawów. Jeśli zaburzenie rozkurczu dotyczy głównie czynnej relaksacji (np. w wyniku niedokrwienia), napływ krwi do komory odbywa się głównie w końcowym okresie rozkurczu, co dodatkowo nasila niekorzystne skutki tachykardii (*Surdacki 2022*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nową teorią rozwoju HFpEF jest koncepcja uogólnionej przewlekłej reakcji zapalnej, która wywołuje dysfunkcję śródbłonna mikrokrążenia wieńcowego, co upośledza biodostępności tlenu azotu i zmniejsza wytwarzanie jego wewnątrzkomórkowego drugiego przekaźnika (cGMP), co z kolei powoduje zmniejszenie aktywności kinazy białkowej G zależnej od cGMP. Zaburzenia te mogą powodować szereg konsekwencji upośledzających czynność rozkurczową lewej komory, np. upośledzenie fosforylacji titiny, co zmniejsza bierną podatność lewej komory przez wzrost napięcia spoczynkowego komórek mięśnia serca. Koncepcja przewlekłej reakcji zapalnej tłumaczy, dlaczego rozwój HFpEF może występować przy współistnieniu chorób innych niż nadciśnienie tętnicze, jak np. otyłość, cukrzyca, przewlekła choroba nerek i przewlekła obturacyjna choroba płuc (*Surdacki 2022*).

W przypadku HFmrEF mamy do czynienia ze zróżnicowaną jednostką chorobową. Do tej kategorii pacjentów zalicza się:

- chorych z dominującą dysfunkcją rozkurczową i współistniejącą niewielką dysfunkcją skurczową – występuje wyraźne podobieństwo do chorych z HFpEF,
- chorych uprzednio spełniających kryteria HFrEF, u których nastąpił wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory serca (*Surdacki 2022*).

2.3 Rozpoznanie

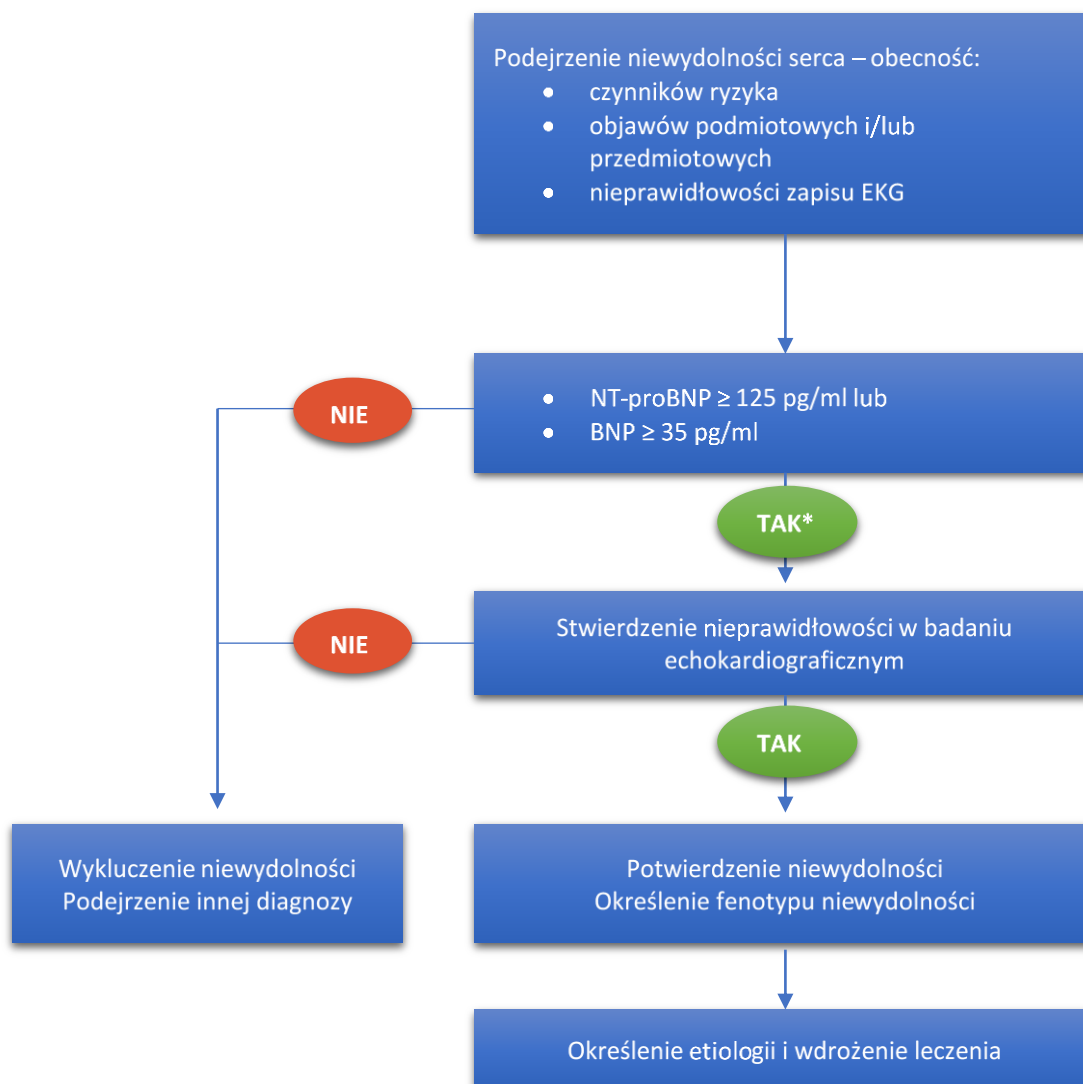
Niewydolność serca rozpoznaje się w przypadku występowania typowych objawów podmiotowych/przedmiotowych oraz po stwierdzeniu istotnego upośledzenia czynności skurczowej (LVEF < 40%) lub cechy spoczynkowej dysfunkcji rozkurczowej, zwykle za pomocą echokardiografii. Objawy przedmiotowe we wczesnych stadiach choroby mogą nie występować, zwłaszcza w przypadku zachowanej lub umiarkowanie zmniejszonej frakcji wyrzutowej i u chorych leczonych diuretykami. W takim przypadku za przesłankę diagnostyczną może służyć zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu, a także poprawa stanu klinicznego po leczeniu farmakologicznym typowym dla PNS (*Surdacki 2022*).

Do rozpoznawania przewlekłej niewydolności serca zaleca się postępowanie zgodnie z algorytmem przedstawionym w wytycznych *European Society of Cardiology* z 2021 r. Proponowany algorytm rozpoznawania PNS przedstawiono na schemacie poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca u osób zgłaszających się w trybie ambulatoryjnym na podstawie wytycznych *European Society of Cardiology* z 2021 (*ESC-HFA 2021*).



* lub przy silnym podejrzeniu PNS lub gdy niedostępne są wyniki oznaczenia NT-proBNP/BNP.

Miejsce echokardiografii w algorytmie zależy od dostępności oznaczenia peptydów natriuretycznych. Jeżeli możliwe jest wykonanie pomiaru stężenia BNP lub NT-proBNP, proponuje się wykonanie echokardiografii jedynie u chorych ze zwiększonym stężeniem tych peptydów. W przeciwnym wypadku badanie echokardiograficzne należy wykonać na wcześniejszym etapie. Echokardiografia pozwala ponadto na dodatkową ocenę wielu parametrów struktury i czynności serca, co ma szczególne znaczenie w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza przy $LVEF \geq 40\%$ (*ESC-HFA 2021, Surdacki 2022*). W tabeli poniżej przedstawiono porównanie charakterystyki lewej komory serca w HFrEF i HFpEF.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF > 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 3. Porównanie charakterystyki lewej komory serca w PNS ze zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (za: *Surdacki 2022*).

| Parametr | HFpEF | HFrEF |
|------------------------------------|-------------------|---------------|
| Objętość końcoworozkurczowa LK | N | ↑ |
| Objętość końcowoskurczowa LK | N/↓ | ↑ |
| Masa mięśnia LK | ↑ | ↑ |
| Iloraz masa/objętość | ↑ | N/↓ |
| Mechanizm przerostu kardiomiocytów | pogrubienie | wydłużenie |
| Typ przemodelowania LK | koncentryczny | ekscentryczny |
| Kształt LK | zwykle niezmienny | sferyczny |
| Ciśnienie końcoworozkurczowe w LK | ↑ | ↑ |
| Średnie ciśnienie w LP | ↑ | ↑ |
| Aktywacja neurohumoralna | ↑ | ↑ |

LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, ↓ – zmniejszenie, N – prawidłowe, ↑ – zwiększenie.

W obrębie populacji objętej niniejszym wnioskiem wytyczne *European Society of Cardiology* wyróżniają dwie podgrupy pacjentów wyróżnione ze względu na wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory: chorych z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 41-49%) oraz z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF \geq 50%). W tabeli poniżej przedstawiono definicje typów PNS wyróżnionych ze względu na wielkość LVEF.

Tabela 4. Definicje typów PNS wyróżnionych ze względu na wielkość LVEF (za: *ESC-HFA 2021*).

| Typ PNS | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 1 | Objawy podmiotowe ± przedmiotowe | Objawy podmiotowe ± przedmiotowe | Objawy podmiotowe ± przedmiotowe |
| 2 | LVEF \leq 40% | LVEF 41-49% | LVEF \geq 50% |
| Kryteria | | | Obiektywne dowody na nieprawidłowości strukturalne i/lub czynnościowe serca spójne z obecnością dysfunkcji rozkurczowej lewej komory lub podwyższonego ciśnienia napętniania lewej komory, w tym podniesione stężenie peptydów natriuretycznych |
| 3 | - | - | |

HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory.

We wszystkich wyróżnionych rodzajach niewydolności serca kryteriami diagnostycznymi są:

- obecność objawów podmiotowych i przedmiotowych (objawy przedmiotowe mogą jednak nie występować na wczesnych etapach PNS [szczególnie w przypadku HFpEF] oraz u optymalnie leczonych pacjentów)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- określone wartości LVEF (HFmrEF: 41-49%, HFpEF: $\geq 50\%$).

W przypadku pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, zwłaszcza w przypadku wyższych wartości frakcji wyrzutowej, celem potwierdzenia rozpoznania dodatkowo należy wykazać nieprawidłowości w ocenie strukturalnej i/lub czynnościowej serca, przy czym zalicza się do nich także podniesione stężenie peptydów natriuretycznych. (ESC-HFA 2021). Rekomendowane parametry stosowane w ocenie nieprawidłowości zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Parametry zalecane w diagnostyce HFpEF (ESC-HFA 2021).

| Parametr | Wartość progowa | Komentarz |
|---|---|--|
| Wskaźnik masy LK Względna grubość ściany | $\geq 95 \text{ g/m}^2$ (kobiety), $\geq 115 \text{ g/m}^2$ (mężczyźni) > 0,42 | Obecność koncentrycznego remodeling LK lub hipertrofii wspiera diagnozę HFpEF, lecz nieobecność tych czynników nie wyklucza tej diagnozy |
| Wskaźnik objętości LP | > 34 ml/m ² | W przypadku braku migotania przedsionków lub choroby zastawek serca, powiększenie LP odzwierciedla przewlekłe podwyższone ciśnienie napełniania LK (w przypadku obecności migotania przedsionków wartość progowa wynosi > 40 ml/m ²) |
| Spoczynkowy współczynnik E/e' | > 9 | Czułość 78%, swoistość 59% dla wykrywania HFpEF przez inwazyjne testy wysiłkowe, choć dane w literaturze dla dokładności nie są jednoznaczne. Czułość i swoistość dla wyższej wartości progowej 13 wynoszą odpowiednio 46% i 86%. |
| NT-proBNP BNP | > 125 pg/ml (rytm zatokowy) > 365 pg/ml (migotanie przedsionków) > 35 pg/ml (rytm zatokowy) > 105 pg/ml (migotanie przedsionków) | Do 20% pacjentów z udowodnionym metodami inwazyjnymi HFpEF ma prawidłowe poziomy peptydów natriuretycznych, szczególnie przy współwystępowaniu otyłości |
| Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej Fala zwrotna zastawki trójdzielnej w spoczynku | > 35 mmHg > 2,8 m/s | Czułość 54%, swoistość 85% dla wykrywania HFpEF przez inwazyjne testy wysiłkowe. |

LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek.

W przypadku niepewnej diagnozy powinno się zlecić dodatkowe testy potwierdzające, jak krążeniowo-oddechowe testy wydolności, próby wysiłkowe i inwazyjne hemodynamiczne (których stosowanie ogranicza się głównie do badań klinicznych ze względu na małą dostępność). Ze względu na brak dostępnego leczenia modyfikującego przebieg HFpEF, autorzy wytycznych nie rekomendują stosowania złotego standardu diagnostycznego u wszystkich pacjentów w celu osiągnięcia jednoznacznej diagnozy. Wytyczne podkreślają jednak, że im większa jest liczba obiektywnych nieinwazyjnych markerów podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory, tym większe prawdopodobieństwo wstępowania HFpEF (ESC-HFA 2021).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W przypadku HFmrEF diagnoza opiera się na obecności objawów podmiotowych ± przedmiotowych oraz pomiarze LVEF 41-49%. Wykazane nieprawidłowości budowy serca (np. powiększenie lewego przedsionka, hipertrofia lewej komory, echokardiograficzne przesłanki upośledzonego napełniania lewej komory) lub zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP \geq 35 pg/ml lub NT-proBNP \geq 125 pg/ml), choć nieujęte wśród obowiązkowych kryteriów diagnostycznych, podobnie jak w przypadku HFpEF mogą pomóc w postawieniu właściwej diagnozy (*ESC-HFA 2021*).

W diagnostyce PNS można posłużyć się wynikami badań pomocniczych, wśród których zalecane są:

- badania laboratoryjne:
 - stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu – wynik ujemny z dużym prawdopodobieństwem wyklucza PNS;
 - morfologia krwi – obecna może być niedokrwistość (nasilająca lub wywołująca PNS) albo zwiększony hematokryt (np. w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wad serca z przeciekiem prawo-lewym);
 - gospodarka wodno-elektrolitowa – hipo- lub hiperkaliemia (mogą być skutkami ubocznymi stosowanych leków), hiponatremia (zaawansowana PNS, zbyt małe dawki ARB/ACEI, stosowanie diuretyków tiazydowych);
 - kreatynina – zwiększone stężenie może być skutkiem ubocznym stosowanych leków;
 - parametry wątrobowe – zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu (zastój żylny w krążeniu dużym, z powiększeniem wątroby);
 - gospodarka żelaza – obecne wykładniki niedoboru żelaza, najczęściej o charakterze czynnościowym;
 - dimer D, troponiny sercowe/CK-MB (w zaawansowanej/zdekompensowanej PNS może wystąpić niewielkie zwiększenie stężenia troponin), TSH – zalecane w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych;
- EKG – zwykle ujawnia cechy choroby podstawowej;
- RTG klatki piersiowej – zwykle stwierdza się powiększenie serca (z wyjątkiem większości przypadków stanów hiperkinetycznych i niewydolności rozkurczowej), cechy zastojów żylnych w krążeniu płucnym, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych;
- echokardiografia – podstawowe badanie w diagnostyce PNS (patrz: wyżej);
- koronarografia – jedynie w przypadku określonych wskazań klinicznych;

- próba wysiłkowa – zmniejszenie szczytowego minutowego zużycia tlenu < 12-14 ml/kg/min jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a prawidłowy wynik badania praktycznie wyklucza PNS jako przyczynę objawów;
- tomografia komputerowa wielorzędowa i rezonans magnetyczny – zalecane, gdy inne metody nie pozwoliły ustalić rozpoznania;
- biopsja endomiokardialna – wskazana w przypadku niejasnej przyczyny PNS, podejrzenia choroby wymagającej swoistego leczenia (np. olbrzymiokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego) oraz w diagnostyce ostrego odrzucania przeszczepu serca (*Surdacki 2022*).

Podstawowym badaniem w diagnostyce PNS jest echokardiografia, która pozwala m. in. ocenić czynność skurczową lewej komory – poprzez analizę odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) metodą Simpsona. Wynik pomiaru LVEF < 40% świadczy o istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory, a wartości pośrednie 41-49% uważa się za tzw. szarą strefę i stanowią jedno z kryteriów diagnostycznych HFmrEF (*Surdacki 2022*).

W diagnostyce różnicowej NS należy uwzględnić przede wszystkim inne możliwe przyczyny częstych objawów, tj. duszności, obrzęków i poszerzenia żył szyjnych (*Surdacki 2022*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Objawy PNS rozwijają się często przez wiele lat na podłożu różnych chorób. Stadia choroby, wyróżniane na podstawie objawów klinicznych oraz obecności choroby strukturalnej serca, są opisane przez klasyfikację ACCF i AHA (tabela poniżej).

Tabela 6. Stadia PNS według klasyfikacji ACCF i AHA (za: *Surdacki 2022*).

| Stadium HF | Definicja |
|------------|--|
| A | Duże ryzyko rozwoju PNS, ale bez objawów PNS i choroby strukturalnej serca |
| B | Choroba strukturalna serca predysponująca do PNS, ale bez objawów PNS |
| C | Strukturalna choroba serca z występującymi uprzednio lub obecnie objawami PNS (właściwa PNS) |
| D | PNS oporna na leczenie zachowawcze, wymagająca leczenia inwazyjnego |

Przewlekła niewydolność serca to choroba postępująca, w przebiegu której stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Postępowaniu PNS sprzyja głównie nieleczona lub nieskutecznie leczona choroba

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

podstawowa (przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze). Stopień wydolności chorego jest powszechnie opisywany przy pomocy klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*) (*Surdacki 2022*). Klasyfikację NYHA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: *Surdacki 2022*).

| 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 |

W przebiegu PNS może dochodzić do występowania zaostrzeń, wywołanych takimi czynnikami, jak:

- ostry zespół wieńcowy,
- zła kontrola ciśnienia tętniczego,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie,
- zatorowość płucna,
- zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego,
- stany krążenia hiperkinetycznego,
- zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc),
- pogorszenie wydolności nerek,
- nieprzestrzeganie ograniczeń podaży sodu i płynów oraz zaleceń dotyczących rodzaju i dawek stosowanych leków,
- jatrogenne (w tym m. in. nadmierna podaż sodu i płynów),
- nadużywanie alkoholu,
- używanie kokainy (*Surdacki 2022*).

PNS może również doprowadzić do wystąpienia powikłań takich, jak nagła śmierć sercowa, migotanie przedsionków (10-30% chorych w II/III klasie wg NYHA, 40-50% chorych w IV klasie wg NYHA oraz ok. 4% chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory) lub zatorowość obwodowa (zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego) (*Surdacki 2022*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ok. 10% rocznie, a w populacji chorych z HFrEF roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%. W populacji chorych z HFpEF szacowana roczna śmiertelność jest niższa: 5-8%, choć wyniki niektórych badań wskazują, że u pacjentów > 65 r.ż. śmiertelność w obu postaciach PNS jest podobna. Dane literaturowe wskazują, że 12-miesięczne ryzyko zgonu u chorych leczonych ambulatoryjnie wynosi 7%, a u chorych hospitalizowanych 17%. Pacjenci z HFpEF, w związku z licznymi chorobami współistniejącymi, są częściej hospitalizowani i częściej umierają z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe. W HFmrEF śmiertelność jest mniejsza niż w HFrEF i podobna jak w HFpEF (*Surdacki 2022*).

W ciągu 5 lat umiera ogółem ok. 60% mężczyzn i 40% kobiet z PNS, a mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Nagła śmierć sercowa jest przyczyną ok. 64% zgonów u chorych w klasie II wg NYHA, ok. 59% u chorych w klasie III wg NYHA i ok. 33% zgonów chorych w klasie IV wg NYHA (*Surdacki 2022*).

Czynnikami pogarszającymi rokowanie u chorych z PNS są, poza podeszłym wiekiem i klasą III-IV wg NYHA:

- LFEV \leq 20%,
- hipotensja,
- przebyte nagłe zatrzymanie czynności serca,
- przyspieszona częstotliwość rytmu serca,
- złożone komorowe zaburzenia rytmu,
- szczytowe minutowe zużycie tlenu < 12-14 ml/kg/min,
- choroba wieńcowa będąca przyczyną HF,
- mały wskaźnik masy ciała,
- współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek,
- niestosowanie β -blokerów,
- niedokrwistość,
- niektóre parametry biochemiczne (hiponatremia, wzrost stężenia kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego, BNP, troponin sercowych [bez innych cech ostrego zespołu wieńcowego], niedobór żelaza, cechy reakcji zapalnej, wykładniki zaburzeń czynności wątroby),
- poszerzenie zespołu QRS, patologiczne załamki Q lub przerost mięśnia lewej komory w EKG,
- migotanie przedsionków,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego (HRV, z ang. *heart rate variability*),
- naprzemienność załamka T,
- nadciśnienie płucne,
- bezdech senny,
- zespół kruchości,
- depresja (*Surdacki 2022*).

2.5 Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca są efektem tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach. Na podstawie dominujących objawów wyróżnia się PNS lewokomorową oraz prawokomorową (*Surdacki 2022*).

Niewydolność lewokomorowa związana jest z zastojem w krążeniu małym; typowo pacjent odczuwa duszność w spoczynku lub podczas wysiłku (*orthopnoë* lub napadowa duszność nocna), kaszel (przeważnie suchy), może pojawić się u niego także świszczący oddech. W badaniu przedmiotowym stwierdza się przyspieszenie oddechu oraz trzeszczenia nad polami płucnymi, którym mogą towarzyszyć świsty i firczenia (*Surdacki 2022*).

W przypadku niewydolności prawokomorowej, związanej z zastojem w krążeniu dużym, typowym objawem są obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała. Poza tym mogą pojawić się ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (wskutek powiększenia wątroby), nykturia oraz brak łaknienia. Objawami przedmiotowymi może być płyn przesiąkowy w jamach ciała, powiększenie i tkliwość wątroby w badaniu palpacyjnym (w przebiegu wieloletniej PNS wątroba staje się stwardniała i zanikowa) oraz niewielkiego stopnia żółtaczką. Można również stwierdzić nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny czy objaw Kussmaula (wzrost ciśnienia żylnego w żyłach szyjnych w czasie wdechu) (*Surdacki 2022*).

Poza objawami niewydolności lewo- i prawokomorowej można wyróżnić także objawy wspólne i inne, w tym objawy małej pojemności minutowej serca. Pacjenci z PNS mogą odczuwać zmniejszoną tolerancję wysiłku, męczliwość, znużenie, wydłużenie czasu odpoczynku potrzebnego do odzyskania sił po wysiłku. Poza tym mogą pojawić się także:

- skąpomocz (przy większym zaawansowaniu choroby),
- zadyszka przy schyłaniu się (*bednopnoë*),

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- kołatanie serca,
- zawroty głowy, omdlenia splątanie (zwłaszcza u osób starszych) – objawy zaburzeń przepływu mózgowego,
- depresja,
- szybki przyrost masy ciała (> 2 kg/tydzień), lub w zaawansowanej PNS, utrata masy ciała (*Surdacki 2022*).

W badaniu przedmiotowym u chorych z PNS stwierdza się bladość i ochłodzenie skóry kończyn oraz objawy aktywacji współczulnej: wzmożoną potliwość i (rzadko) sinicę obwodową. Osluchiwanie serca może ujawnić przyspieszenie akcji serca oraz obecność III (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub IV tonu serca, a także wzmożoną akcentację składowej płucnej II tonu. Dodatkowo stwierdza się boczne przemieszczenie uderzenia koniuszkowego. U pacjentów z PNS może dojść do zmniejszenia amplitudy ciśnienia tętniczego oraz niewielkiego podwyższenia ciśnienia rozkurczowego, a także do wystąpienia tętna naprzemiennego lub (rzadko, np. w przypadku tamponady serca) tętna dziwaczного. Innymi objawami mogą być oddech Cheyn'a i Stokesa i niekiedy stan podgorączkowy (w wyniku obkurczenia naczyń skórnych i następowego ograniczenia utraty ciepła) (*Surdacki 2022*).

Objawy kliniczne HFpEF są podobne do objawów PNS związanych z dysfunkcją skurczową: w obu przypadkach wzrasta ciśnienie napełniania lewej komory, co powoduje duszność wysiłkową i inne objawy zastoju w krążeniu płucnym. U tych chorych nie występują zwykle wyraźne objawy hipoperfuzji obwodowej (*Surdacki 2022*).

2.6 Epidemiologia

Świat

Na podstawie danych publikowanych w rejestrze *Global Health Data Exchange* (GHDx) szacuje się, że w 2017 roku na świecie na PNS chorowało 64,34 milionów osób, a współczynnik chorobowości na PNS wynosił 8,52:1 000 000 ludności. Odnotowano, że chorobowość jest znamienne wyższa wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami – 9,16 vs 7,69 na milion ludności (OR = 1,19 [95% CI: 1,18; 1,20], $p < 0,001$) (*Lippi 2020*). Liczba zachorowań jest najwyższa wśród mężczyzn w wieku 70-74 lat oraz kobiet w wieku 75-79 lat (*Bragazzi 2021*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Europa

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez *The Heart Failure Association* (HFA) wśród 42 krajów członkowskich *European Society of Cardiology* (ESC), obejmującego lata 2018-2019 mediana zapadalności na PNS wyniosła 3,20 (IQR: 2,66-4,17) przypadków na 1 000 osobołat, wahając się od ≤ 2 we Włoszech i Danii do ≥ 6 w Estonii i Niemczech. Mediana chorobowości wniosła z kolei 17,20 (IQR: 14,30-21) przypadków na 1 000 osobołat, wahając się od ≤ 12 w Grecji i Hiszpanii do > 30 na Litwie i w Niemczech (*HFA Atlas 2021*).

Polska

Na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia chorobowość na PNS w Polsce w 2018 r. wyniosła 1 242 129 przypadków (*AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021*), co stanowi 3,2% populacji naszego kraju (*NET 2020*). Współczynnik chorobowości wyniósł 3 234:100 000 ludności. W 5-letnim okresie obserwacji liczba chorych z niewydolnością serca wzrosła o 5,5%, z 1,18 mln do 1,24 mln, wśród kobiet o 2,6% do 705 tys., a w wśród mężczyzn o 9,5% do 537 tys. w 2018 roku (*NET 2020*).

Zapadalność na PNS w 2018 roku wyniosła 127 036 przypadków; współczynnik zapadalności wynosił natomiast 331:100 000 ludności (*AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021*). Na przestrzeni lat 2014-2018 zmniejszeniu uległa natomiast wartość współczynnika zapadalności rejestrowanej, z 440 do 331 na 100 000 ludności. U kobiet wskaźnik ten zmniejszył się o 45% – z 471 do 325 na 100 000 ludności, a u mężczyzn o około 20% – z 407 do 337 na 100 000 ludności (*NET 2020*).

Szczegółowe dane za poszczególne lata oraz w podziale na płeć chorych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Chorobowość i zapadalność na PNS w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (*AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021*).

| Rok | Chorobowość | | Zapadalność | |
|------|---------------------|---|---------------------|---|
| | wartość bezwzględna | współczynnik chorobowości [/:100 000 ludności] | wartość bezwzględna | współczynnik zapadalności [/:100 000 ludności] |
| 2013 | 1 112 877 | 2 891 | 182 441 | 474 |
| 2014 | 1 177 270 | 3 060 | 163 319 | 440 |
| 2015 | 1 214 044 | 3 159 | 153 667 | 400 |
| 2016 | 1 239 594 | 3 225 | 143 455 | 371 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Rok | Chorobowość | | Zapadalność | |
|------|---------------------|---|---------------------|---|
| | wartość bezwzględna | współczynnik chorobowości [/:100 000 ludności] | wartość bezwzględna | współczynnik zapadalności [/:100 000 ludności] |
| 2017 | 1 252 942 | 3 260 | 142 607 | 373 |
| 2018 | 1 242 129 | 3 234 | 127 036 | 331 |

W przypadku mężczyzn najliczniejszą grupę chorych stanowiły osoby w grupie wiekowej 65-69 (16,7%), a w przypadku kobiet osoby w grupie wiekowej 80-84 (20,8%). W 2018 roku chorzy w wieku 60 lat i więcej stanowili 88,2% wszystkich chorych z niewydolnością serca w Polsce, a osoby w wieku 80 lat i więcej 36,6%. Od 2014 roku nastąpił niewielki wzrost średniego wieku chorych z niewydolnością serca z 74,2 do 74,5 roku życia (u kobiet z 76,5 do 77,1 roku życia, u mężczyzn z 70,8 do 71,0 lat). Średni wiek pacjenta pierwszorazowego wyniósł w 2018 roku 72,9 lat (u kobiet 75,9, a u mężczyzn 69,8) i był zbliżony do średniego wieku w 2014 roku. Jednak mediana wieku zmniejszyła się z 75 lat w 2014 roku do 74 lat w 2018 roku (u kobiet z 78 do 77 lat, a u mężczyzn z 71 do 70 lat) (NET 2020). Szczegółowe dane w podziale na wiek i płeć chorych przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 9. Chorobowość i zapadalność na PNS w Polsce w 2018 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

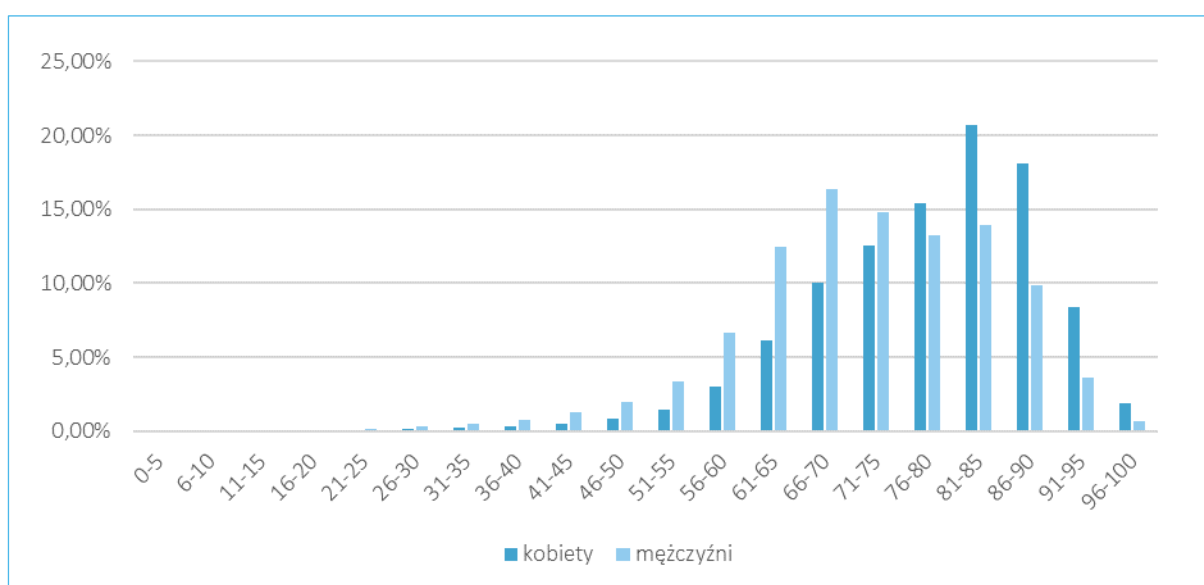
| Grupa wiekowa | Chorobowość- wartość bezwzględna | | | Zapadalność- wartość bezwzględna | | |
|---------------|----------------------------------|-----------|---------|----------------------------------|-----------|--------|
| | kobiety | mężczyźni | ogółem | kobiety | mężczyźni | ogółem |
| 0-5 | 152 | 183 | 335 | 25 | 37 | 62 |
| 6-10 | 308 | 370 | 678 | 9 | 9 | 18 |
| 11-15 | 171 | 178 | 349 | 7 | 6 | 13 |
| 16-20 | 145 | 209 | 354 | 24 | 47 | 71 |
| 21-25 | 533 | 779 | 1 312 | 59 | 112 | 171 |
| 26-30 | 1 117 | 1 658 | 2 775 | 111 | 199 | 310 |
| 31-35 | 1 713 | 2 602 | 4 315 | 153 | 378 | 531 |
| 36-40 | 2 350 | 4 091 | 6 441 | 221 | 637 | 858 |
| 41-45 | 3 752 | 6 889 | 10 641 | 441 | 1 038 | 1 479 |
| 46-50 | 5 858 | 10 706 | 16 564 | 678 | 1 576 | 2 254 |
| 51-55 | 10 296 | 17 847 | 28 143 | 1 137 | 2 493 | 3 630 |
| 56-60 | 21 025 | 35 527 | 56 552 | 2 199 | 4 672 | 6 871 |
| 61-65 | 43 490 | 67 081 | 110 571 | 4 545 | 8 127 | 12 672 |
| 66-70 | 70 613 | 88 089 | 158 702 | 7 536 | 10 237 | 17 773 |
| 71-75 | 88 218 | 79 420 | 167 638 | 9 039 | 9 237 | 18 276 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Grupa wiekowa | Chorobowość- wartość bezwzględna | | | Zapadalność- wartość bezwzględna | | |
|---------------|----------------------------------|-----------|---------|----------------------------------|-----------|--------|
| | kobiety | mężczyźni | ogółem | kobiety | mężczyźni | ogółem |
| 76-80 | 108 536 | 71 060 | 179 596 | 10 022 | 8 193 | 18 215 |
| 81-85 | 146 105 | 74 796 | 220 901 | 12 509 | 8 082 | 20 591 |
| 86-90 | 127 717 | 52 778 | 180 495 | 10 007 | 5 254 | 15 261 |
| 91-95 | 59 184 | 19 358 | 78 542 | 4 574 | 1 863 | 6 437 |
| 96-100 | 13 502 | 3 723 | 17 225 | 1 176 | 367 | 1 543 |

Wykres 2. Struktura wiekowa chorych z PNS w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).



Zgodnie z danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia śmiertelność z powodu PNS w Polsce w 2018 r. wyniosła 142 379 przypadków (MZ 2021), co stanowiło 33,8% wszystkich zgonów w tym roku (NET 2020). Współczynnik śmiertelności z powodu PNS wyniósł 371:100 000 ludności (MZ 2021). Od 2014 roku obserwuje się wzrost bezwzględnej liczby zgonów pacjentów z niewydolnością serca o 27%. W latach 2014-2018 obserwowano także tendencję wzrostową wskaźnika zgonów na 100 000 ludności – z 291 w 2014 do 371 na 100 000 ludności w 2018 roku, co przemawia za faktem, że trend ten nie wynika jedynie ze zmian w wielkości populacji. Dodatkowo, na przełomie 2017 i 2018 roku zarejestrowano przecięcie się krzywych zapadalności i umieralności, co oznacza, że pierwszy raz w całym okresie obserwacji w 2018 roku wystąpiła sytuacja, w której liczba zgonów była większa od liczby pacjentów pierwszorazowych, przy utrzymującej się na stałym poziomie chorobowości (NET 2020).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 10. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

| Rok | Śmiertelność | |
|------|---------------------|--|
| | wartość bezwzględna | współczynnik śmiertelności [/:100 000 ludności] |
| 2013 | 110 797 | 288 |
| 2014 | 112 123 | 291 |
| 2015 | 123 538 | 321 |
| 2016 | 123 366 | 321 |
| 2017 | 135 829 | 353 |
| 2018 | 142 379 | 371 |

W 2018 roku zmarło 78 tys. kobiet z niewydolnością serca (396:100 000 ludności) i 64 tys. mężczyzn (344:100 000 ludności). Średnio chorzy umierali w wieku 81,4 lat, przy czym kobiety w wieku 84,2 lat i mężczyźni 78,0 lat (NET 2020). Szczegółowe dane w podziale na wiek i płeć chorych przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 11. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w 2018 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

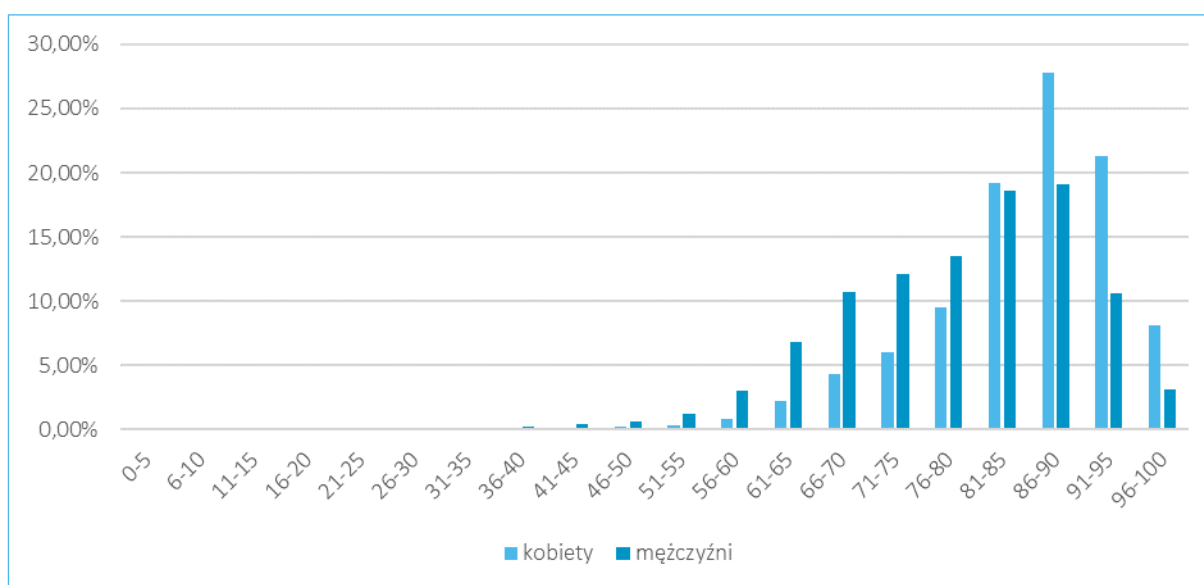
| Grupa wiekowa | Śmiertelność- wartość bezwzględna | | |
|---------------|-----------------------------------|-----------|--------|
| | kobiety | mężczyźni | ogółem |
| 0-5 | 9 | 9 | 18 |
| 6-10 | 3 | 5 | 8 |
| 11-15 | 6 | 7 | 13 |
| 16-20 | 0 | 6 | 6 |
| 21-25 | 6 | 11 | 17 |
| 26-30 | 12 | 34 | 46 |
| 31-35 | 24 | 59 | 83 |
| 36-40 | 39 | 130 | 169 |
| 41-45 | 89 | 236 | 325 |
| 46-50 | 124 | 382 | 506 |
| 51-55 | 258 | 792 | 1 050 |
| 56-60 | 651 | 1 893 | 2 544 |
| 61-65 | 1 704 | 4 351 | 6 055 |
| 66-70 | 3 361 | 6 841 | 10 202 |
| 71-75 | 4 728 | 7 709 | 12 437 |
| 76-80 | 7 434 | 8 606 | 16 040 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Grupa wiekowa | Śmiertelność- wartość bezwzględna | | |
|---------------|-----------------------------------|-----------|--------|
| | kobiety | mężczyźni | ogółem |
| 81-85 | 15 078 | 11 906 | 26 984 |
| 86-90 | 21 822 | 12 218 | 34 040 |
| 91-95 | 16 732 | 6 762 | 23 494 |
| 96-100 | 6 384 | 1 958 | 8 342 |

Wykres 3. Struktura wiekowa zgonów z powodu PNS w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).



Brak jest szczegółowych danych w populacji polskiej ukazujących liczbę pacjentów z HFpEF (PTK 2021). W pracy doktorskiej opisującej populację polskich pacjentów z niewydolnością serca włączonych do *Heart Failure Long Term Registry* stwierdzono, że pacjenci z HFmrEF oraz z HFpEF stanowili odpowiednio 19,63% i 19,22% populacji (Bury 2021).

Dane z literatury wskazują, że chorzy z HFpEF stanowią ok. 50% populacji pacjentów z PNS, choć występują duże różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami (40-71%), prawdopodobnie spowodowane przez odmienne definicje choroby, typ badania, kontekst kliniczny (pacjenci ambulatoryjni/hospitalizowani) i lokalizację geograficzną. Badanie epidemiologiczne z Minnesoty wskazuje, że chorobowość HFpEF w odniesieniu do HFrEF wzrasta o ok. 1% rocznie (Oktay 2013), choć należy zaznaczyć, że dla obu jednostek chorobowych zaobserwowano spadek zapadalności w czasie (Pfeffer 2019). Dane z USA pokazują także, że wśród chorych hospitalizowanych z powodu PNS udział tych z HFpEF wzrósł

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

z 33% w 2005 r. do 39% w 2010 r. Częstość rehospitalizacji między pacjentami z zachowaną i zmniejszoną frakcją wyrzutową jest podobna. Wśród przyczyn wzrostu udziału chorych z HFpEF w ogólnej populacji pacjentów z PNS wskazuje się na czynniki takie jak: wzrost oczekiwanego czasu przeżycia i starzenie się populacji, epidemię sercowych i pozasercowych chorób współistniejących oraz wzrost rozpoznawania tej jednostki chorobowej. Chorobowość HFpEF wzrasta z wiekiem u kobiet i mężczyzn z około odpowiednio 1% i 0% w wieku 25-49 lat do odpowiednio 8-10% i 4-6% w wieku ≥ 80 lat. Analogicznie z wiekiem wzrasta proporcja pacjentów z HFpEF w odniesieniu do populacji chorych z PNS: z 46% u młodszych (< 45 lat) pacjentów do 59% u chorych starszych (> 85 lat) (*Oktay 2013*). Badania spójnie pokazują większą częstość występowania HFpEF u kobiet, choć obserwacje te mogą być powiązane z częstszym występowaniem u nich określonych czynników ryzyka, w tym m. in. wyższa jest proporcja kobiet ogółem wśród osób w wieku podeszłym (*Dunlay 2017*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na niewydolność serca (ICD: I50) stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym.

Uzyskane informacje dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia niewydolności serca w USA i Niemczech wskazują, iż jest to jednostka chorobowa poważnie obciążająca systemy ochrony zdrowia. Całkowity koszt terapii pacjentów z niewydolnością serca w 2016 r. w USA określono na poziomie od 74 do 113 miliardów dolarów rocznie, a w Niemczech na ponad 4 miliardy dolarów na rok (*Lesyuk 2018*). Wysokość kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta zależała od ciężkości choroby, liczby incydentów niewydolności serca i występowania chorób współistniejących (*Shaffie 2018*). W opracowaniach wskazano, że wielu chorych musiało być hospitalizowanych (*Nichols 2015, Farre 2016*). Większość kosztów bezpośrednich w krajach z Afryki, Azji, Ameryki Północnej oraz Europy stanowiły środki wydane na leczenie stacjonarne (*Lesyuk 2018*). W ramach oceny kosztów pośrednich oszacowano, iż 15% wszystkich kosztów związanych jest z utratą produktywności (*Delgado 2014*).

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Całkowite koszty pośrednie niewydolności serca w Polsce oszacowano w 2014 r. na 3,6 mld złotych, a w 2015 r. poziom tych wydatków wzrósł do 3,9 mld złotych. Najbardziej znaczącą kategorię kosztów stanowiły przedwczesne zgony, które odpowiadały za 60-62% kosztów leczenia niewydolności serca (*Gawałko 2020*). Roczne wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych, związane z niezdolnością do pracy z powodu niewydolności serca wyniosły w 2015 r. ok. 190 mln złotych (86% to wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, a 13% wydatki na absencję chorobową). Przykładowo, z powodu niewydolności serca w 2015 r. 9,5 tys. osób co najmniej raz przebywało na zwolnieniu lekarskim. W tej liczbie 7,8 tys. stanowili mężczyźni. 44 % zaświadczeń dotyczyło osób w przedziale 50-59 lat, zaś 24% stanowił przedział 60-64 lata (*Lechowicz-Dyl 2017*).

Niewydolność serca jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu niewydolności serca w 2021 roku wydano 32 085 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 646 317. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2015-2021, wzrasta każdego roku (*ZUS 2022*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 [I.50] (ZUS 2022).

| Rok | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich |
|------|--------------------------------|-------------------------------|
| 2021 | 646 317 | 32 085 |
| 2020 | 617 449 | 31 040 |
| 2019 | 611 302 | 30 830 |
| 2018 | 574 692 | 27 996 |
| 2017 | 524 217 | 25 589 |
| 2016 | 454 187 | 22 416 |
| 2015 | 432 681 | 21 453 |

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2021 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania I.50 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 726 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 569 osób. Odnotowano wyraźny trend wzrostowy liczby wydanych orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego na przestrzeni analizowanych lat. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem niewydolności serca zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: [I.50] (ZUS 2022).

| rok | pierwszorazowe | | | | ponowne | | | |
|------|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
| | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| 2021 | 726 | 646 | 78 | 2 | 569 | 499 | 65 | 5 |
| 2020 | 729 | 645 | 82 | 2 | 541 | 468 | 73 | - |
| 2019 | 600 | 514 | 85 | 1 | 279 | 249 | 29 | 1 |
| 2018 | 432 | 375 | 57 | - | 291 | 256 | 35 | - |
| 2017 | 389 | 329 | 60 | - | 246 | 208 | 38 | - |
| 2016 | 330 | 276 | 54 | - | 178 | 148 | 30 | - |
| 2015 | 283 | 239 | 43 | 1 | 168 | 148 | 20 | - |

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi po-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2021 ogółem wydano 1111 pierwszorazowych i 2965 ponownych orzeczeń rentowych. Warto zauważyć, że wartości te są wyższe w porównaniu do lat poprzednich (poza rokiem 2020, gdy wydano więcej [3060] orzeczeń ponownych). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane niewydolnością serca (ZUS 2022).

| rok | pierwszorazowe | | | | ponowne | | | |
|--|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
| | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| ogółem | | | | | | | | |
| 2021 | 1 111 | 1 001 | 82 | 28 | 2965 | 2719 | 234 | 12 |
| 2020 | 1070 | 969 | 84 | 17 | 3060 | 2777 | 269 | 14 |
| 2019 | 828 | 744 | 67 | 17 | 2485 | 2274 | 188 | 23 |
| 2018 | 807 | 723 | 60 | 24 | 2694 | 2428 | 250 | 16 |
| 2017 | 727 | 647 | 64 | 16 | 2924 | 2619 | 294 | 11 |
| 2016 | 740 | 648 | 70 | 22 | 2599 | 2371 | 214 | 14 |
| 2015 | 733 | 637 | 74 | 22 | 2679 | 2381 | 276 | 22 |
| niezdolność do samodzielnej egzystencji | | | | | | | | |
| 2021 | 28 | 20 | 3 | 5 | 178 | 155 | 21 | 2 |
| 2020 | 20 | 14 | 3 | 3 | 228 | 199 | 23 | 6 |
| 2019 | 36 | 28 | 5 | 3 | 258 | 221 | 28 | 9 |
| 2018 | 20 | 15 | 3 | 2 | 259 | 221 | 29 | 9 |
| 2017 | 30 | 24 | 6 | - | 273 | 237 | 30 | 6 |
| 2016 | 22 | 17 | 3 | 2 | 312 | 279 | 26 | 7 |
| 2015 | 28 | 18 | 6 | 4 | 328 | 286 | 34 | 8 |
| całkowita niezdolność do pracy | | | | | | | | |
| 2021 | 585 | 521 | 43 | 21 | 1300 | 1199 | 93 | 8 |
| 2020 | 577 | 520 | 44 | 13 | 1420 | 1294 | 118 | 8 |
| 2019 | 413 | 370 | 30 | 13 | 1161 | 1078 | 70 | 13 |
| 2018 | 431 | 382 | 29 | 20 | 1238 | 1137 | 94 | 7 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| rok | pierwszorazowe | | | | ponowne | | | |
|---------------------------------------|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
| | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| 2017 | 394 | 347 | 32 | 15 | 1397 | 1266 | 128 | -3 |
| 2016 | 414 | 363 | 34 | 17 | 1288 | 1177 | 105 | 6 |
| 2015 | 424 | 368 | 40 | 16 | 1332 | 1203 | 116 | 13 |
| częściowa niezdolność do pracy | | | | | | | | |
| 2021 | 498 | 460 | 36 | 2 | 1487 | 1365 | 120 | 2 |
| 2020 | 473 | 435 | 37 | 1 | 1412 | 1284 | 128 | - |
| 2019 | 379 | 346 | 32 | 1 | 1066 | 975 | 90 | 1 |
| 2018 | 356 | 326 | 28 | 2 | 1197 | 1070 | 127 | - |
| 2017 | 303 | 276 | 26 | 1 | 1254 | 1116 | 136 | 2 |
| 2016 | 304 | 268 | 33 | 3 | 999 | 915 | 83 | 1 |
| 2015 | 281 | 251 | 28 | 2 | 1019 | 892 | 126 | 1 |

Chorzy z rozpoznaniem niewydolności serca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2021 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 I.50 przyznano 53 osobom, w tym 40 kobietom i 12 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 34 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 I.50 (ZUS 2022).

| rok | razem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
|------|-------|-----------|---------|------------------|
| 2021 | 53 | 40 | 12 | 1 |
| 2020 | 61 | 36 | 25 | - |
| 2019 | 38 | 23 | 15 | - |
| 2018 | 37 | 24 | 13 | - |
| 2017 | 34 | 22 | 12 | - |

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na niewydolność krążenia. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy zastoinowej niewydolności serca, lewokomorowej niewydolności serca oraz nieokreślonej niewydolności serca na podstawie których oszacowano koszty związane z leczeniem niewydolności serca. Przedstawione informacje wskazują, iż liczba hospitalizowanych w 2020 roku na z tytułu niewydolności serca z różnych przyczyn spadła w stosunku do roku 2019; jedną z przyczyn może być

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

trwająca pandemia COVID-19. Ponadto, znacząco spadła średnia wartość hospitalizacji w latach 2018-2020 w stosunku do roku 2017. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej (NFZ 2022).

Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu niewydolności serca (NFZ 2022).

| rok | liczba pacjentów | liczba hospitalizacji | średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł] | liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.0 | liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.1 | liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.9 | całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50.0, I.50.1, I.50.9 [zł] |
|------|------------------|-----------------------|--|---|---|---|--|
| 2020 | 127 012 | 146 922 | 120,56 | 47 801 | 18 915 | 79 354 | 17 610 199 |
| 2019 | 175 680 | 208 684 | 107,28 | 67 972 | 25 844 | 113 904 | 22 284 202 |
| 2018 | 177 935 | 211 254 | 99,67 | 72 895 | 24 676 | 112 577 | 11 318 121 |
| 2017 | 169 675 | 200 599 | 2766,31 | 73 910 | 22 896 | 102 661 | 551 722 866 |

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Według definicji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia, pod pojęciem jakości życia rozumie się świadomość jednostki o jej pozycji życiowej w kontekście kultury i systemu wartości, w których żyje oraz w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw. Wobec powyższego uwzględnienie oceny jakości życia u pacjentów z chorobami przewlekłymi powinno stanowić nieodłączny element postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Jakość życia chorych obciążonych chorobą przewlekłą może być obniżona z różnych przyczyn. Wpływ na QoL (z ang. *Quality of Life*) mogą mieć takie aspekty jak możliwość stosowania skutecznego leczenia, sposób radzenia sobie pacjenta z chorobą oraz dostęp do opieki medycznej (Trindade 2019).

Niewydolność serca jest złożonym zespołem klinicznym spowodowanym przez strukturalne i/lub funkcjonalne nieprawidłowości serca i/lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzsercowym w spoczynku lub podczas stresu. Charakteryzuje się szeregiem objawów, takich jak duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie, którym mogą towarzyszyć podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych i zmniejszenie tolerancji wysiłku. Niewydolność serca w istotny sposób zmienia jakość życia pacjentów w podstawowych obszarach: fizycznym, poznawczo-emocjonalnym i społeczno-zawodowym. Objawy zaburzają codzienne funkcjonowanie, wymagają przyjmowania pozycji siedzącej lub leżącej, utrudniają wykonywanie codziennych obowiązków, a pacjenci odczuwają obniżony poziom energii i aktywności seksualnej. Do oceny stanu pacjenta z niewydolnością serca służy skala NYHA (z ang. *New York Heart Association*), która kategoryzuje

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

stopień nasilenia objawów podmiotowych. Klasyfikacja ta stanowi narzędzie do oceny stadium zaawansowania choroby oraz poziomu jakości życia. Im jest ona niższa, tym wyższy poziom na skali NYHA. Nasilenie objawów podmiotowych może być lepszym prognostykiem jakości życia niż rokowanie pacjenta czy częstość hospitalizacji. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na jakość życia chorych jest obecność chorób współistniejących, które mogą pogarszać stan zdrowia pacjenta (także pośrednio, przez konieczność modyfikacji schematu leczenia; *Mościcka 2015*).

Pacjentom z PNS towarzyszą ponadto zaburzenia snu, mogące wynikać z objawów choroby, a także z chorób współistniejących czy wdrożonego leczenia. Zaburzenia te mogą mieć również podłoże psychologiczne, zwłaszcza w przypadku wysokiego poziomu lęku, oraz mogą pogarszać funkcjonowanie na poziomie poznawczym. Chorzy mogą odczuwać obniżenie koncentracji, trudności z zapamiętywaniem oraz przewlekłe zmęczenie (*Mościcka 2015*).

Należy zaznaczyć, że w obszarze psychologicznym diagnoza niewydolności serca jest niezwykle trudnym doświadczeniem, które wywołuje wysoki poziom stresu, a dla wielu pacjentów oznacza pierwsze tak poważne zmierzenie się z własną śmiertelnością. Proces leczenia obciąża pacjentów emocjonalnie, co może wynikać z niekorzystnego rokowania, ograniczonej wydolności fizycznej oraz licznych hospitalizacji, zwłaszcza w zaawansowanym stadium choroby. Chorzy z PNS odczuwają wysoki poziom lęku, a u części z nich stwierdza się objawy depresji, co może wpływać na dalszą współpracę terapeutyczną oraz izolowanie się od społeczeństwa. Objawy w obszarze społecznym mogą doprowadzić do utraty pracy zawodowej oraz ograniczać realizację zainteresowań pacjenta. Konieczność wielokrotnych hospitalizacji oraz dostosowywanie stylu życia do procesu diagnostyczno-terapeutycznego mogą dalej ograniczać pacjenta w zakresie codziennej organizacji, a także wiązać się z dodatkowymi kosztami (*Mościcka 2015*).

Poczucie niepewności może dodatkowo wpływać na odczuwanie objawów podmiotowych, a w konsekwencji przyczyniać się do spadku poziomu jakości życia (*Yu Chen 2018*). Ponadto wskazano, iż pacjenci z chorobą serca z typem osobowości D, który jest utożsamiany z osobowością stresową lub podatną na stres, często odnotowują niższą jakość życia w porównaniu z chorymi bez tego typu osobowości. Osoby z typem osobowości D są bardziej podatne na brak wsparcia społecznego, a to może przyczynić się do utraty kontroli nad chorobą poprzez pogorszoną współpracę terapeutyczną (*Park 2020*).

Badania przeprowadzone w Danii wskazały, iż sytuacja na rynku pracy osób ze zdiagnozowaną niewydolnością serca jest trudna, gdyż 1/3 pacjentów nie wraca na rynek pracy. Ponad 3-krotnie prawdopo-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

dobieństwo związane z powrotem do pracy zauważono u osób młodych w wieku od 18 do 30 lat w porównaniu do dorosłych w wieku od 51 do 60 lat. Według opracowań duńskich badaczy łatwiej na rynek badaczy wracali mężczyźni w porównaniu do kobiet oraz osoby z wyższym wykształceniem w stosunku do osób z wykształceniem podstawowym (*CardioSmart 2016*).

Powyższe przykłady wskazują, że PNS to jednostka chorobowa w znaczący sposób ograniczająca aktywność pacjentów oraz mogąca przyczynić się do dalszych problemów zdrowotnych o podłożu somatycznym oraz psychicznym. W procesie terapeutycznym istotne jest zatem uwzględnienie jej wielokierunkowego oddziaływania na jakość życia pacjenta, wynikającego z samej choroby, jak również z charakterystyki leczenia, jej wpływu na styl życia i codzienną aktywność pacjenta oraz z obecności chorób współtowarzyszących.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.9 Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Na leczenie przewlekłej niewydolności serca składa się postępowanie nefarmakologiczne oraz farmakologiczne i inwazyjne, a u części chorych wskazana jest także rehabilitacja. Podstawowymi celami terapii są:

- leczenie choroby podstawowej, będącej przyczyną PNS,
- profilaktyka i leczenie stanów odpowiedzialnych za zaostrzenia PNS,
- zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju,
- poprawa tolerancji wysiłku,
- hamowanie progresji przebudowy lewej komory,
- zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu PNS i nagłej śmierci sercowej (*Surdacki 2022*).

Postępowanie nefarmakologiczne

Istotnym elementem leczenia PNS jest postępowanie nefarmakologiczne. W przypadku występowania nasilonych objawów zatrzymywania sodu i wody ustroju zaleca się **ograniczenie podaży sodu** (zwykle do 2-3 g dziennie) oraz **podaż płynów** do 1,5-2,0 l dziennie (konieczne w przypadku stężenia sodu < 130 mmol/l). Rekomendowana jest także **regularna kontrola masy ciała** w celu wykrycia możliwego zatrzymywania wody w ustroju. Osobom otyłym zaleca się redukcję masy ciała, a u chorych z cechami niedożywienia dąży się do poprawienia stanu odżywienia. Pacjentom z PNS rekomenduje się **ograniczenie spożycia alkoholu** (do 10-12 g/d u kobiet i ≤ 20-25 g/d u mężczyzn) oraz **całkowite zaprzestanie palenia tytoniu**. W miarę możliwości chorzy z PNS powinni **unikać stosowania określonych leków**:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz koksycybów,
- glikokortykosteroidów,
- leków antyarytmicznych klasy I (zwłaszcza Ic i Ia), soli litu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (u chorych z depresją za stosunkowo bezpieczne uważa się inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny),
- dronedaronu – zwiększa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zaostrzenia u chorych ze skurczową PNS klasy II-IV według NYHA,
- niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego (werapamil, diltiazem) – działają inotropowo-ujemnie oraz zwiększają ryzyko zaostrzenia PNS,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego – krótkodziałające prowadzą do aktywacji współczulnej i zwiększają śmiertelność (w określonych sytuacjach można stosować blokery długodziałające),
- α_1 -blokerów,
- moksonidyny – zwiększa ryzyko zgonu w wyniku progresji PNS i nagłej śmierci sercowej; przeciwwskazana jest u chorych ze skurczową PNS w klasie II-IV według NYHA,
- metforminy – można ją bezpiecznie stosować u chorych ze stabilną PNS, zwłaszcza ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i nadwagą,
- pochodnych tiazolidynodionu – bezwzględnie przeciwwskazane u chorych z PNS w III i IV klasie według NYHA,
- saksagliptyny – zwiększa ryzyko zaostrzenia PNS,
- antracyklin – przeciwwskazane przy zmniejszonej LVEF (*Surdacki 2022*).

Chorym z przewlekłą niewydolnością serca zaleca się **szczepienie** przeciwko pneumokokom oraz (co-roczone) przeciwko grypie. Istotna jest również regularna codzienna **aktywność fizyczna** o umiarkowanym nasileniu, a w stabilnym stanie klinicznym także, w miarę możliwości, trening fizyczny. Pacjentom z PNS rekomenduje się unikanie podróży do okolic położonych na wysokości > 1500 m n.p.m. lub gorących i wilgotnych, a zalecanym środkiem transportu przy długotrwałej podróży jest samolot. Istotne jest także wczesne rozpoznawanie i **leczenie istotnej klinicznie depresji**. W przypadku występowania bezdechu sennego należy rozważyć stosowanie **CPAP** (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) (*Surdacki 2022*).

Postępowanie farmakologiczne

Przez długi czas leczenie PNS oparte o terapie znacznie poprawiające prognozy pacjentów zarezerwowane było głównie dla chorych z HF_rEF. Najbardziej widocznym było to w grupie pacjentów z HF_pEF – początkowo nieuwzględnianych w dużych badaniach klinicznych, a w kolejnych latach bez wyraźnie określonego algorytmu leczenia, pomimo podejmowanych prób leczenia różnymi terapeutykami, jednak nieprzynoszących istotnych klinicznie rezultatów zwłaszcza w zakresie zmniejszania śmiertelności (*Shim 2020*). Dopiero w próbie *EMPEROR-Preserved* wykazano wpływ empagliflozyny na ryzyko zgonu lub hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową > 40%.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kluczowe jest **optymalne leczenie chorób współistniejących** z PNS, w tym m. in. ścisła kontrola ciśnienia tętniczego. Zaleca się również, analogicznie jak w skurczowej PNS, **ograniczenie podaży sodu i płynów** (Surdacki 2022).

U chorych z HFmrEF, w celu kontroli objawów zastoju krążenia, rekomenduje się podanie **diuretyków** (AHA-ACC-HFSA 2022, ESC-HFA 2021) oraz **inhibitorów SGLT2** (AHA-ACC-HFSA 2022). Ponadto u chorych z można rozważyć użycie grup leków: **ACEI, ARB, beta blokerów, MRA i ARNI** (ESC-HFA 2021).

Podobnie w przypadku pacjentów z HFpEF zaleca się jako leczenie podstawowe **diuretyki** (AHA-ACC-HFSA 2022, ESC-HFA 2021) lub **inhibitory SGLT2** (AHA-ACC-HFSA 2022). W tej grupie chorych, pomimo braku silnych dowodów, wielu pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem i/lub chorobą wieńcową jest leczonych głównymi grupami leków: **ACEI, ARB, beta blokerami** czy **MRA** (ESC-HFA 2021).

2.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia najnowszych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej poszukiwano dokumentów opublikowanych przez wiodące krajowe i zagraniczne towarzystwa medyczne. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opracowanych najwcześniej w 2021 roku, w którym zaprezentowano wyniki badania dla pierwszej z flozyn (empagliflozyny) zarejestrowanych w leczeniu pacjentów z HFpEF. Ze względu na wskazanie uwzględnione w niniejszym wniosku opisano wytyczne odnoszące się do podgrup chorych z odpowiednimi wartościami frakcji wyrzutowej (tj. > 40%), niezależnie od zastosowanej klasyfikacji (HFpEF/HFmrEF/HFimpEF). W poniższych rozdziałach opisano zalecenia opublikowane przez:

- Grupę Roboczą ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK 2021);
- *European Society of Cardiology* (ESC) i *Heart Failure Association* (HFA) (ESC-HFA 2021);
- *American College of Cardiology* (AHA-ACC-HFSA 2022);
- *Cardio-Renal-Metabolic* (CaReMeUK) *Partnership* (CaReMeUK 2021);
- *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) i *Canadian Heart Failure Society* (CHFS) (CCS-CHFS 2021);

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.9.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

W 2021 r. eksperci zrzeszeni w ramach Grupy Roboczej ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wydali dokument odnoszący się do wytycznych ESC z 2021 r. z perspektywy polskiego systemu opieki zdrowotnej (*PTK 2021*).

HFmrEF

Polscy eksperci zwrócili uwagę, że po raz pierwszy wytyczne ESC wyszczególniły odrębne zalecenia dla pacjentów z pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF), oparte głównie na analizach w podgrupach badań obejmujących szerszą populację pacjentów. Rekomendacje (klasy IIb, poziomu-C) obejmują cztery grupy leków: **inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)**, **antagonistów receptora angiotensyny (ARBs)**, **antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRAs)** i **antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNIs)**. Zwrócono jednak uwagę, że sakubitryl/walsartan (ARNI) w Europie jest zarejestrowany jedynie w terapii pacjentów z HFrEF, w odróżnieniu od USA, gdzie otrzymał rejestrację dla szerokiego spektrum pacjentów z PNS (zarówno z HFrEF, jak i HFpEF) (*PTK 2021*).

HFpEF

Ekspertki PTK zaznaczyli, że w nowych wytycznych ESC nie zawarto szczegółowych rekomendacji co do terapii pacjentów z HFpEF, a podtrzymano jedynie zalecenia dotyczące wykrywania oraz terapii chorób współistniejących oraz eliminowania czynników ryzyka. Zwrócono uwagę na brak rekomendacji dotyczących stosowania empagliflozyny ze względu na podobny czas publikacji dokumentu ESC oraz wyników badania *EMPEROR-Preserved* (*PTK 2021*).

2.9.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.9.1.2.1 *European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA)*

Wytyczne z 2021 r. opracowane przez *European Society of Cardiology (ESC)* i *Heart Failure Association (HFA)* wydały oddzielne zalecenia dla chorych w zależności od wielkości frakcji wyrzutowej: HFrEF ($\leq 40\%$), HFmrEF (41-49%) i HFpEF ($\geq 50\%$). Rekomendacje dla dwóch ostatnich wymienionych grup, obejmujących populację niniejszego wniosku) przedstawiono poniżej. Należy przy tym podkreślić, że brak rekomendacji dotyczących stosowania empagliflozyny wynika z faktu, że wyniki badania *EMPEROR-*

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Preserved zostały opublikowane w podobny czasie do daty publikacji dokumentu opracowanego przez ESC/HFA (*ESC-HFA 2021*).

HFmrEF

Autorzy wytycznych zwracają uwagę na fakt, że pacjenci z pośrednią frakcją wyrzutową cechują się średnią charakterystyką bliższą do pacjentów z HFrEF niż HFpEF, choć śmiertelność jest u nich niższa. Grupa ta może obejmować pacjentów, których frakcja wyrzutowa wzrosła z poziomu $\leq 40\%$ lub pogorszyła się z wcześniejszego poziomu $\geq 50\%$ (*ESC-HFA 2021*).

Podstawową terapią zalecaną do kontroli objawów zastoju krążenia są **diuretyki**, podobnie jak w innych postaciach niewydolności serca (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: C). Przez brak dużych badań z randomizacją skupionych na pacjentach z HFmrEF, niemożliwe było wydanie silnych rekomendacji dla poszczególnych terapii w tej podgrupie pacjentów. Niektóre dane można było uzyskać z analizy podgrup w badaniach u chorych z HFpEF, choć nie wykazały one skuteczności dla pierwszorzędowych punktów końcowych. Przez to wydano jedynie słabsze zalecenia dla opieki nad podgrupą pacjentów z pośrednią frakcją wyrzutową. Eksperci ESC wskazali, że u chorych z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonu można rozważyć użycie grup leków: **ACEI, ARB, beta blokerów, MRA i ARNI** (klasa rekomendacji: IIb, poziom dowodów naukowych: C) (*ESC-HFA 2021*).

Brak jest odpowiednich danych, by zalecić stosowanie digoksyny i iwabradyny oraz terapii resynchronizująca, kardiowertera-defibrylatora czy urządzenia *InterAtrial Shunt Device* (IASD) (*ESC-HFA 2021*).

HFpEF

Do czasu publikacji dokumentu wytycznych, nie wykazano skuteczności żadnego z badanych leków u pacjentów z HFpEF. Autorzy wytycznych wskazują, że pomimo braku dowodów dla określonych terapii modyfikujących przebieg choroby, wielu pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem i/lub chorobą wieńcową jest leczonych głównymi grupami leków: ACEI, ARB, beta blokerami czy MRA. Eksperci zaznaczają, że niektóre opcje leczenia są w trakcie oceny, w tym trwają próby z inhibitorami SGLT2, które mogą mieć znaczny wpływ na przyszłość leczenia HFpEF. Zwrócono także uwagę na zarejestrowanie sakubitrylu/walsartanu i spironoaktonu przez FDA u pacjentów z frakcją wyrzutową „poniżej normy” (*ESC-HFA 2021*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ekspertzi zalecają stosowanie **diuretyków** (preferowane pętlowe) w celu kontroli objawów zastoiny krążenia (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: C). Zalecane jest także aktywne wykrywanie i leczenie specyficzne dla poszczególnych etiologii, czynników ryzyka czy chorób współistniejących w tym nadciśnienia, choroby wieńcowej, amyloidozy, migotania przedsionków czy wad zastawek serca) (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: C) (ESC-HFA 2021).

Autorzy zaznaczają także, że chorych zdiagnozowanych w przeszłości jako HFrEF, z poprawą frakcji wyrzutowej do wartości $\geq 50\%$, należy określać raczej jako pacjentów z poprawą frakcji wyrzutowej niż jako HFpEF. w tej podgrupie należy kontynuować leczenie zalecane dla HFrEF (ESC-HFA 2021).

2.9.1.2.2 American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA)

Zaktualizowane wytyczne opracowane w 2022 r. przez *American Heart Association (AHA)*, *American College of Cardiology (ACC)* i *Heart Failure Society of America (HFSA)* wyróżniają odrębne zalecenia dla chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF; LVEF $\leq 40\%$), pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF; LVEF 41-49%), z poprawą frakcji wyrzutowej (HFimpEF; kategoria ta obejmuje chorych, wcześniej sklasyfikowanych jako HFrEF, u których w kolejnych badaniach LVEF wzrosło do poziomu $> 40\%$) i z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF; LVEF $\geq 50\%$) (AHA-ACC-HFSA 2022).

HFmrEF

Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że brak jest badań prospektywnych celowanych na podgrupę pacjentów z LVEF 41-49%, stąd dane o skuteczności terapii pochodzą z analiz *post hoc* i podgrup chorych z badań obejmujących szerszą populację. Ekspertzi zaznaczają również, że definicja HFmrEF obejmuje spektrum pacjentów, a chorzy z niższymi wartościami LVEF wydają się odpowiadać na leczenie podobnie do pacjentów z HFrEF. Istotne wydaje się powtarzanie oceny LVEF, by określić kierunek procesu chorobowego.

U pacjentów z HFmrEF w celu kontroli objawów zalecane jest stosowanie **diuretyków** (CoR 1). Stosowanie **inhibitorów SGLT2** może być skuteczne w obniżaniu liczby hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CoR 2a, LoE B-R). U pacjentów z obecnie lub wcześniej objawowym HFmrEF można rozważyć stosowanie **beta blokerów** (o udowodnionym działaniu w HFrEF), **ARNI**, **ACE** lub **ARB** oraz **MRA** w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CoR 2b, LoE B-NR)), szczególnie u pacjentów z niższymi wartościami LVEF.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

HFimpEF

Autorzy wytycznych wskazują, że u większości chorych z HFrEF, nawet po poprawie LVEF do poziomu > 40% nie dochodzi do pełnej normalizacji funkcji i budowy lewej komory, a objawy i zaburzenia laboratoryjne mogą nie ustępować lub nawracać. U pacjentów z poprawą frakcji wyrzutowej, w tym bezobjawowych, leczenie zalecane w HFrEF powinno być kontynuowane w celu zapobiegania nawrotu niewydolności serca i dysfunkcji lewej komory (CoR 1, LoE B-R).

HFpEF

Pacjenci z HFpEF stanowią heterogenną grupę, do czego przyczynia się częste współwystępowanie takich schorzeń jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek czy choroba spichrzeniowa serca, a badania kliniczne różnie definiowały próg LVEF, na podstawie którego kwalifikowano chorych do tej grupy. W celu kontroli objawów zalecane jest stosowanie **diuretyków** (CoR: 1), a dodatkowo zwraca się uwagę na identyfikację i leczenie chorób współistniejących.

U chorych z HFpEF i nadciśnieniem tętniczym zaleca się leczenie ukierunkowane na unormowanie ciśnienia zgodnie z odpowiednimi wytycznymi praktyki klinicznej (CoR 1, LoE C-LD). Rekomenduje się także stosowanie **inhibitorów SGLT2** w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CoR 2a, LoE: B-R). Terapia migotania przedsionków może być skuteczna w kontroli objawów niewydolności serca (CoR: 2a, LoE C-EO). U wybranych pacjentów (szczególnie u tych z niższymi wartościami LVEF), w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji można rozważyć stosowanie **MRA, ARB** lub **ARNI** (CoR: 2b, LoE: B-R). Z kolei stosowanie nitratów i inhibitorów fosfo-5-diesterazy jest nieskuteczne w zwiększaniu aktywności i jakości życia pacjentów z HFpEF (CoR: 3 – brak skuteczności, LoE: B-R).

2.9.1.2.3 *Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership*

Brytyjscy eksperci zrzeszeni w ramach **Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership** opublikowali algorytm postępowania u chorych na HF. U pacjentów z HFpEF nie opisano zaleceń dotyczących poszczególnych leków, a jedynie wskazano na konieczność właściwej terapii chorób współistniejących takich jak nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca czy cukrzyca. W przypadku choroby stabilnej, podobnie jak u chorych z HFrEF, pacjentowi należy zaoferować rehabilitację opartą na spersonalizowanych ćwiczeniach fizycznych (*CaReMeUK 2021*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.9.1.2.4 *Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS)*

W wydanych w 2021 r. wspólnych wytycznych *Canadian Cardiovascular Society* i *Canadian Heart Failure Society* skupiono się na wynikach nowych badań klinicznych w terapii niewydolności serca. Odnośnie pacjentów z HFpEF opisano obiecujące wyniki próby sakubitrylu/walsartanu w tej podgrupie chorych, jednak nie wydano jednoznacznej rekomendacji ze względu na nieistotne różnice dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz heterogeniczność wyników. Autorzy wytycznych zwrócili również uwagę na trwające w momencie powstawania dokumentu badania kliniczne, m. in. nad zastosowaniem flozyn u pacjentów z NS z zachowaną frakcją wyrzutową (*CCS-CHFS 2021*).

2.9.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie wyróżniają odrębne zalecenia dla chorych z niewydolnością serca z pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF, EF 41-49%) i zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, EF \geq 50%), a wytyczne amerykańskie także dla pacjentów z poprawą frakcji wyrzutowej (EF > 40%, wcześniej klasyfikowani jako HFrEF) (*ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022*).

Zalecenia dla chorych z HFmrEF są podobne do terapii pacjentów z HFrEF i obejmują takie grupy leków jak **diuretyki**, **beta blokery**, **ARNI**, **ACEI/ARB** i **MRA** (*ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022*). Dodatkowo wytyczne amerykańskie z 2022 r. zalecają stosowanie **inhibitorów SGLT2** (flozyn) (*AHA-ACC-HFSA 2022*).

Wytyczne leczenia chorych z HFpEF podkreślają istotność leczenia chorób współistniejących (w tym np. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków) i eliminowania czynników ryzyka. W kontroli objawów zalecane jest stosowanie **diuretyków**. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u tej grupy pacjentów **inhibitorów SGLT2** oraz rozważenie włączenia takich grup leków jak **MRA**, **ARB** lub **ARNI** – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej (*ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022*).

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

| Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo) | Rekomendacje |
|--|--|
| Grupa Robocza ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2021 [Polska] (PTK 2021) | <u>HFmrEF (LVEF 41-49%):</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • ACEI • ARB • MRA • ARNI |
| European Society of Cardiology i Heart Failure Association, 2021 [Europa] (ESC-HFA 2021) | <u>HFpEF (LVEF ≥ 50%)</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • wykrywanie i terapia chorób współistniejących, eliminowanie czynników ryzyka |
| American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA), 2022 [USA] (AHA-ACC-HFSA 2022) | <u>HFmrEF (LVEF 41-49%):</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ diuretyki ▪ można rozważyć: ACEI, ARB, beta blokery, MRA, ARNI |
| Cardio-Renal-Metabolic Partnership, 2021 [Wielka Brytania] (CaReMeUK 2021) | <u>HFpEF (LVEF ≥ 50%)</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ diuretyki ▪ aktywne wykrywanie i leczenie specyficzne dla poszczególnych etiologii, czynników ryzyka czy chorób współistniejących |
| Canadian Cardiovascular Society i Canadian Heart Failure Society, 2021 [Kanada] (CCS-CHFS 2021) | <u>HFmrEF (LVEF 41-49%):</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ diuretyki ▪ inhibitory SGLT2 ▪ PNS objawowa obecnie lub w wywiadzie: można rozważyć beta blokery, ARNI, ACE/ARB oraz MRA |
| Jardiance (empagliflozyna) | <u>HFimpEF (LVEF > 40% po wcześniejszym HFrEF)</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontynuacja leczenia zalecanego w HFrEF (w tym u pacjentów bezobjawowych) |
| | <u>HFpEF (LVEF ≥ 50%)</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia nadciśnienia tętniczego ▪ inhibitory SGLT2 ▪ terapia migotania przedsionków ▪ u wybranych pacjentów (szczególnie z niższymi wartościami LVEF) można rozważyć: MRA, ARB lub ARNI |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia chorób współistniejących |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak rekomendacji u chorych z HFpEF |

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, ARNI – inhibitor neprylizyny z ARB, MRA – antagonist receptoru mineralokortykosteroidowego, HFimpEF – niewydolność serca z poprawą frakcji wyrzutowej, HFmrEF – niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.10 Finansowanie leczenia PNS w Polsce

Wszystkie leki zalecane jako postępowanie standardowe u chorych na HFpEF są objęte finansowaniem tj. substancje czynne z grup: ACEI, ARB i β -blokerów, jedna substancja czynna z grupy MRA (tj. spironolakton) i diuretyki pętlowe. Finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu PNS nie jest objęty zalecany wytycznymi klinicznymi jako terapia standardowa lek złożony sakubitryl/walsartan (ARNI; *AHA-ACC-HFSA 2022*). Inhibitory SGLT2 również nie są objęte finansowaniem.

Spironolakton objęty jest finansowaniem w zakresie wskazań rejestracyjnych – leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca [III-IV NYHA] jako uzupełnienie standardowego leczenia) (produkt leczniczy Finospir).

W poniższej tabeli podsumowano grupy limitowe oraz substancje czynne uwzględnione w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (*MZ 22/08/2022*). Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w wyżej wymienionych grupach limitowych w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych – informacje te zawarto w załączniku.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 18. Finansowanie leczenia PNS w Polsce.

| Grupa limitowa | Substancja czynna | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności |
|---|--|--|--------------------|
| 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny- produkty jednoskładnikowe i złożone | benazepryl cilizapryl enalapryl lizynopryl lizynopryl + amlodypina lizynopryl + hydrochlorotiazyd peryndopryl peryndopryl + amlodypina peryndopryl + indapamid quinapryl ramipryl ramipryl + felodypina ramipryl + hydrochlorotiazyd | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt |
| 45.0, Antagoniści angiotensyny II- produkty jednoskładnikowe i złożone | kandesartan kandesartan + amlodypina kandesartan + hydrochlorotiazyd irbesartan losartan losartan + amlodypina losartan + hydrochlorotiazyd telmisartan telmisartan + amlodypina temisartan + hydrochlorotiazyd walsartan walsartan + amlodypina walsartan + hydrochlorotiazyd walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, poza: cyleksetyl kandesartanu + amlodypina: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach | 30% |
| 40.0, Leki beta-adrenolityczne- selektywne- do stosowania doustnego | acebutolol bisoprolol metoprolol nebiwołol | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Grupa limitowa | Substancja czynna | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności |
|--|-------------------|---|--------------------|
| | karwedilol | udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV | ryczałt |
| 38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton | spironolakton | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | 30% |
| 37.0, Leki moczopędne-pętlowe | furosemid | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

3 Niezaspokojone potrzeby

Niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową to znaczący problem dla zdrowia publicznego. Zgodnie z prognozami zapadalność na niewydolność serca rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawa przeżycia wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca czy starzenie się społeczeństwa. Pacjenci obarczeni są wysokim ryzykiem hospitalizacji oraz zgonu (*Shah 2020*). Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów. Obecnie zalecane postępowanie opiera się przede wszystkim na leczeniu chorób współistniejących oraz ograniczaniu czynników ryzyka. Rekomendacje dla farmakoterapii obejmują jedynie podstawowe grupy leków, natomiast nie jest znane skuteczne leczenie przyczynowe. Z tego względu ważne jest rozszerzenie dostępu chorych do opcji terapeutycznych pozwalających na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF.

Należy zaznaczyć, że populacja chorych z HFpEF różni się zasadniczo od pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Częściej są to pacjenci starsi i obciążeni takimi schorzeniami współistniejącymi jak migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek i inne choroby spoza układu sercowo-naczyniowego. Często współistnieje także otyłość oraz cukrzyca typu II. Choroby te uważa się za częsty czynnik wywołujący dekomensację niewydolności serca i są przyczyną zwiększonej śmiertelności, przez co najczęściej wymagają wdrożenia intensywnego postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego (*CCA 2017, ESC-HFA 2021, Pieske 2019, Pandey 2020*). Pacjenci z HFmrEF są z kolei bardziej zbliżeni charakterystyką do chorych z HFrEF: są często młodszy, rzadziej współistnieją u nich wyżej wymienione schorzenia, za to często występuje u nich choroba wieńcowa (50-60%; *ESC-HFA 2021*).

Mechanizmy odpowiedzialne za korzyści sercowo-naczyniowe empagliflozyny wciąż nie zostały w pełni wyjaśnione, jednak jak udowodniono zmniejsza ona reabsorpcję glukozy w nerkach, prowadząc do zwiększonego wydalania z moczem glukozy, sodu i wody. Prowadzi to do redukcji objętości osocza, co jest odzwierciedlone wzrostem hematokrytu i stężenia hemoglobiny i zmniejszeniem sztywności tętnic i oporności naczyń u pacjentów z cukrzycą typu 2. Sugeruje się, że leczenie empagliflozyną może prowadzić do zmiany metabolizmu poprzez zmianę sposobu pozyskiwania energii pochodzącego z utleniania tłuszczu i glukozy na bardziej energooszczędny, taki jak z ketonów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie empagliflozyny jest związane dodatkowo z utratą masy ciała i zmniejszeniem markerów otyłości oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi bez wzrostu tętna (*Abraham 2019*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Potwierdzono korzystny wpływ empagliflozyny na główne cele leczenia niewydolności serca w populacji z obniżoną frakcją wyrzutową, co skutkowało objęciem produktu leczniczego Jardiance refundacją 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 pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (MZ 22/08/2022). Objawowi chorzy z niewydolnością serca, ale frakcją wyrzutową $>40\%$ nie mają dostępu do refundowanych flozyn, mogących wpływać na zapobieganie hospitalizacjom z powodu HF, zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz poprawę jakości życia.

Jak wykazano w badaniach rejestracyjnych stosowanie empagliflozyny w populacji chorych na HFpEF istotnie zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu PNS o 21% (HR = 0,79 [95% CI: 0,69-0,90]) oraz istotnie poprawia jakość życia chorych. Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów wpływając na podstawowe cele leczenia HFpEF – zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia PNS oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia. Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez istotne zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

4 Wybór populacji docelowej

Chorych z przewlekłą niewydolnością zgodnie z aktualnymi europejskimi wytycznymi można podzielić na podgrupy wyróżnione ze względu na wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca: obniżoną - HFrEF (LVEF \leq 40%), łagodnie obniżoną HFmrEF (LVEF 41-49%) oraz zachowaną HFpEF (LVEF \geq 50%). Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Jardiance obejmuje wszystkich chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca (*ChPL Jardiance 2022*), a w warunkach polskich lek ten jest obecnie refundowany jedynie w populacji 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/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (*MZ 22/08/2022*).

Rozpoznanie HFpEF zgodnie z najnowszymi wytycznymi obejmuje obecność objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca oraz wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory (\geq 50%). Celem potwierdzenia tego rozpoznania dodatkowo wymagane jest wykazanie obiektywnych nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych serca, spójnych z obecnością dysfunkcji rozkurczowej lewej komory lub podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory, w tym podniesione stężenie peptydów natriuretycznych: NT-proBNP $>$ 125 pg/ml (rytm zatokowy) lub $>$ 365 pg/ml (migotanie przedsionków), BNP $>$ 35 pg/ml (rytm zatokowy) lub $>$ 105 pg/ml (migotanie przedsionków) (*ESC-HFA 2021*).

W przypadku HFmrEF, zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi, rozpoznanie opiera się o wykazanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca oraz pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) 41-49%. Wykazane nieprawidłowości budowy serca lub zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP \geq 35 pg/ml lub NT-proBNP \geq 125 pg/ml), choć nieujęte wśród obowiązkowych kryteriów diagnostycznych, zgodnie z wytycznymi mogą pomóc w postawieniu właściwej diagnozy (*ESC-HFA 2021*).

W badaniu *EMPEROR-Preserved* kryteria włączenia obejmowały objawowych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowaną jako LVEF $>$ 40% (przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF \leq 40% w stanie stabilnym), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP w ocenie centralnej ($>$ 300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub $>$ 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków) oraz z obecnością co najmniej jednego obiektywnego dowodu

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

potwierdzającego HF (choroba strukturalna serca w badaniu echokardiograficznym – powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca, lub udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym, przy czym wymagano by niewydolność serca była główną przyczyną hospitalizacji).

Populację refundacyjną wniosku stanowią dorośli z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Kryteria refundacyjne wynikają zatem z uogólnienia kryteriów określonych w europejskich wytycznych klinicznych i nie rozróżniają populacji HFmrEF oraz HFpEF, wymagając potwierdzenia nieprawidłowości strukturalnych i czynnościowych w każdym przypadku (co jest wymagane w HFpEF, ale tylko zalecane w HFmrEF) oraz wprowadzając jeden próg NT-proBNP, stanowiący jednoznaczne potwierdzenie nieprawidłowości czynnościowych, bez względu na obecność migotania przedsionków. Jest to zatem populacja praktycznie zgodna z *EMPEROR-Preserved*, gdzie u wszystkich chorych bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej wymagano obecności obiektywnego dowodu HF oraz podwyższonego stężenia NT-proBNP > 300 pg/ml (także u pacjentów bez migotania przedsionków).

Przedstawione definicje populacji docelowej zakładają poszerzenie populacji objętej refundacją produktu leczniczego Jardiance o dwie subpopulacje chorych, obecnie nieobjętych refundacją: chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) oraz z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF). Poszerzone kryteria refundacyjne obejmą przez to pacjentów z objawową niewydolnością serca niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

Tabela 19.

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | I | [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] | [Redacted] |

[Redacted text block]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym 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 (*ChPL Jardiance 2022*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie 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 (*ChPL Jardiance 2022*).

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalik dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową (*ChPL Jardiance 2022*).

27 stycznia 2022 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną decyzję o rozszerzeniu wskazania do stosowania produktu leczniczego Jardiance do pacjentów z niewydolnością serca niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej (wcześniejsze wskazanie obejmowało jedynie pacjentów z HFrEF; *EMA 2022*). 24 lutego 2022 r. empagliflozyna uzyskała analogiczną rejestrację w Stanach Zjednoczonych (*FDA 2022*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jardiance z dnia 6 września 2022 (*ChPL Jardiance 2022*).

Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

| | | |
|---------------------------|--|---|
| Zagadnienia rejestracyjne | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | <u>Jardiance 10 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 <u>Jardiance 25 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | | |
|--|---|---|
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 6 września 2022 |
| | Grupa farmakoterapeutyczna | Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) |
| | Kod ATC | A10BK03 |
| | Dostępne preparaty | Jardiance 10 mg tabletki powlekane Jardiance 25 mg tabletki powlekane |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | Właściwości farmakodynamiczne | |
| | <u>Mechanizm działania</u> | 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. |
| | | 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 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. 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 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

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 sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napętniania i funkcję rozkurczową.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w niewydolności serca.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [¹⁴C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30- < 90 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max}, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Rasa

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">Wskazanie</p> | <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <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. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg</p> |
| <p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p> | <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Wszystkie wskazania</u></p> <p>Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Szczególne grupy pacjentówUpośledzenie czynności nerek

U pacjentów z cukrzycą typu 2 skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek. Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² dodatkowo do standardowego leczenia należy stosować 10 mg empagliflozyny raz na dobę (patrz: tabela poniżej). Ze względu na to, że skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu glikemii jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek i prawdopodobnie nieobecna u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy. W tabeli poniżej umieszczono informacje dotyczące dostosowywania dawki w zależności od wartości eGFR lub CrCl.

Tabela 21. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki empagliflozyny w zależności od wartości eGFR lub CrCl.

| Wskazanie | eGFR [ml/min/1,73 m ²] lub CrCl [ml/min] | Całkowita dawka dobową |
|---|--|--|
| Cukrzyca typu 2 | ≥ 60 | Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg empagliflozyny. |
| | 45 do <60 | Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny [@] . Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance. |
| | 30 do <45 [@] | Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance. |
| Niewydolność serca (z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2) | <30 | Nie zaleca się stosowania empagliflozyny. |
| | ≥ 20 | Zalecana dawka dobową to 10 mg empagliflozyny. |
| | < 20 | Nie zaleca się stosowania empagliflozyny. |

[@] pacjenci z cukrzycą typu 2 i z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.

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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|---|
| | <p>Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN), ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Upośledzenie czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.</p> |
| <p>Przeciwwskazania</p> | <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Kwasica ketonowa</u></p> <p>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, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.</p> <p>Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych- ang. <i>latent autoimmune diabetes in adults</i></p> |
| <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <p>w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

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. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

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 (SNN) ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów.

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok.
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, 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 przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

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.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

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”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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.

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów.

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 oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Każda tabletka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Nie określono.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

6.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Jardiance nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu (MZ 22/08/2022).

Produkt leczniczy Jardiance jest refundowany 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 pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (MZ 22/08/2022).

7 Rekomendacji agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Jardiance nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (I.50) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).*

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Odnaleziono pozytywną rekomendację francuskiej agencji *Haute Autorite de Sante* (HAS), mieszaną (pozytywną dla 3 z 4 wyróżnionych subpopulacji pacjentów) rekomendację niemieckiej agencji *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) oraz informacje o rekomendacjach będących w trakcie przygotowywania na stronach agencji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) oraz *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Wyniki wyszukiwania podsumowano w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2022 r.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.

| Kraj | Organizacja (skrót nazwy) | Data | Rekomendacja | Uwagi |
|-----------------|---|---------------|--------------|--|
| Nowa Zelandia | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC) | - | - | - |
| Australia | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) | - | - | - |
| Walia | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG) | - | - | - |
| Kanada | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH) | - | bd. | Rekomendacja w trakcie przygotowania. Wskazanie dotyczy pacjentów z niewydolnością serca bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej. Przewidywana data publikacji rekomendacji: nieznaną (po 28 października 2022 r.). |
| Francja | <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) | 03.06.2022 r. | pozytywna | Zezwolenie na wcześniejszy dostęp do terapii u pacjentów z objawową PNS z LVEF > 40% (HAS 2022). |
| Szkocja | <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) | - | bd. | Rekomendacja w trakcie przygotowania. Przewidywana data publikacji rekomendacji: nieznaną. |
| Wielka Brytania | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) | - | bd. | Rekomendacja w trakcie przygotowania. Przewidywana data publikacji rekomendacji: nieznaną. |
| Niemcy | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlich-</i> | 29.06.2022 r. | pozytywna | Subpopulacje chorych z PNS z LVEF > 40%: ▪ bez przewlekłej choroby nerek i bez cukrzycy typu II, ▪ z przewlekłą chorobą nerek i z cukrzycą typu II, |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Kraj | Organizacja (skrót nazwy) | Data | Rekomendacja | Uwagi |
|----------|---|------|------------------|--|
| | <i>keit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> | | | <ul style="list-style-type: none"> z przewlekłą chorobą nerek i bez cukrzycy typu II (<i>IQWiG 2022</i>). |
| | | | negatywna | Subpopulacja chorych z PNS z LVEF > 40% z cukrzycą typu II i bez przewlekłej choroby nerek (zastosowaną w badaniu terapię chorób współistniejących i objawów towarzyszących uznano za nieoptymalną; <i>IQWiG 2022</i>). |
| Irlandia | <i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i> | - | - | - |
| Europa | <i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i> | - | - | - |

W dniu 03.06.2022 r. eksperci francuskiej agencji HAS uznali, że terapia empagliflozyną spełnia warunki co do wcześniejszego dostępu do terapii u pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z LVEF > 40%, tj.:

- schorzenie to jest ciężkie i upośledzające oraz często stanowi przyczynę hospitalizacji i zgonów,
- dostępne terapie wykazują jedynie ograniczoną skuteczność, a poziom wiarygodności aktualnych zaleceń jest niski,
- choroba jest poważna i powodujące inwalidztwo, brak jest odpowiedniego leczenia, przez co nie można odroczyć wdrożenia terapii,
- produkt leczniczy Jardiance jest innowacyjny, ponieważ reprezentuje nową metodę leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z LVEF > 40%, przynoszącą istotną zmianę pacjentom w zakresie leczenia pod względem skuteczności. Lek ma właściwy plan rozwoju i zaspokaja istniejącą potrzebę medyczną.

Eksperci na podstawie korzystnych wyników badania *EMPEROR-Preserved* dotyczących skuteczności oraz akceptowalnego, typowego dla tej grupy leków profilu bezpieczeństwa, zdecydowali o zezwoleniu na wcześniejszy dostęp do terapii Jardiance w tej populacji pacjentów (*HAS 2022*).

W dniu 29.06.2022 r. eksperci niemieckiej agencji IQWiG opublikowali dokument, w którym oceniono zastosowanie produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z łagodnie obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową (tj. LVEF > 40%) jako leczenia dodanego do optymalnej terapii standardowej, obejmującej leczenie specyficzne dla chorób i stanów współistniejących u danego pacjenta, np. nadciśnienie tętnicze,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa, cukrzyca, hipercholesterolemia i objawy towarzyszące. Terapię oceniano na podstawie wyników badania *EMPEROR-Preserved*, ze względu na niejednorodną odnośnie chorób współistniejących populację zdecydowano o wyróżnieniu 4 supopulacji na podstawie współistnienia cukrzycy typu II oraz przewlekłej choroby nerek. Wskazano, że właściwa optymalna terapia została wdrożona tylko u chorych bez współistniejącej cukrzycy i przewlekłej choroby nerek. U pacjentów z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek z/bez cukrzycy istnieją wątpliwości co do wdrożonej terapii ze względu na brak zastosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek. W przypadku subpopulacji z obecną cukrzycą, lecz bez przewlekłej choroby nerek uznano, że nie wdrożono optymalnej terapii i przez to nie można było wykazać dodatkowej korzyści w tej populacji. Pomimo tych ograniczeń i braku informacji co do wielkości poszczególnych wyróżnionych subpopulacji, uznano za zasadne, by do oceny korzyści z leczenia wykorzystano wyniki dla całej populacji badania *EMPEROR-Preserved*. Wskazano, że ze względu na patogenezę przewlekłej choroby nerek można zakładać, że populacje pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek pokrywają się w dużym stopniu. Oznacza to, że subpopulacja, w której nie wdrożono odpowiedniej terapii porównawczej, stanowi najprawdopodobniej stosunkowo niewielki odsetek całej populacji badania. Założenie to znalazło potwierdzenie w analizach podgrup dla pacjentów z i bez cukrzycy oraz dla pacjentów z i bez przewlekłej choroby nerek - wykazano tam wystarczająco spójne efekty w porównaniu z całą populacją. Dodatkowo stwierdzono, że dostępne analizy dla oceny bezpieczeństwa nie obejmowały całego okresu obserwacji badania, co wprowadziło dodatkową niepewność (*IQWiG 2022*).

Ogółem wskazano na dodatkową korzyść z zastosowania empagliflozyny odnośnie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zwrócono uwagę na wyższe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (jedynie u kobiet), jednak uznano, że efekt ten nie przeważa nad pozytywnym efektem odnośnie hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Podsumowując, wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania empagliflozyny jako terapii dodanej do optymalnego leczenia w subpopulacjach chorych z PNS z LVEF > 40%:

- bez przewlekłej choroby nerek i bez cukrzycy typu II,
- z przewlekłą chorobą nerek i z cukrzycą typu II,
- z przewlekłą chorobą nerek i bez cukrzycy typu II.

Dodatkowej korzyści nie wykazano w czwartej z wyróżnionych subpopulacji – u chorych z cukrzycą typu II i bez przewlekłej choroby nerek (*IQWiG 2022*). 15 września 2022 r. *Gemeinsamer Bundesausschuss*

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

(G-BA) wydało decyzję o finansowaniu leku Jardiance w populacji pacjentów z HFpEF (LVEF > 50%) oraz HFmrEF (LVEF > 40 do 49%) (G-BA 2022).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie u chorych z HFpEF (LVEF \geq 50%) podkreślają konieczność optymalnej terapii chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka. W kontroli objawów zalecane jest stosowanie **diuretyków**. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u tej grupy pacjentów **inhibitorów SGLT2** oraz rozważenie włączenia takich grup leków jak **MRA, ARB** lub **ARNI** (nierefundowane w Polsce) – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022).

Zalecenia dla chorych z HFmrEF (LVEF 41-49%) są podobne do terapii pacjentów z HFrEF i obejmują takie grupy leków jak **diuretyki, beta blokery, ARNI** (nierefundowane w Polsce), **ACEI/ARB** i **MRA** (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022). Dodatkowo wytyczne amerykańskie z 2022 r. zalecają stosowanie **inhibitorów SGLT2** (flozyn) (AHA-ACC-HFSA 2022).

Postępowanie przedstawione powyżej zatem stanowi **optymalne leczenie standardowe** (SoC, ang. *Standard of Care*). Tak określone postępowanie znajduje również odzwierciedlenie w populacji badania *EMPEROR-Preserved*, gdzie znaczna większość (> 90%) pacjentów chorowała również na nadciśnienie tętnicze, u ok. połowy współistniało migotanie przedsionków, a u prawie 50% cukrzyca. W związku z chorobami współistniejącymi zdecydowana większość pacjentów przyjmowała odpowiednie leki, spośród których najczęściej stosowane były beta blokery (> 85% pacjentów w obu grupach), inhibitory układu renina-angiotensyna (ACEI/ARB) z/bez inhibitora neprylizyny (> 80% chorych w obu grupach) oraz statyny (prawie 70% chorych w obu grupach; Anker 2021). Szczegółowe dane dotyczące leczenia otrzymywanego przez chorych w badaniu *EMPEROR-Preserved* przedstawiono w tabeli poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 23. Leczenie stosowane przez pacjentów badania *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021).

| Grupa leków | EMPA + SoC (N = 2997) | PBO + SoC (N = 2991) |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Beta blokery | 2598 (86,7%) | 2569 (85,9%) |
| ACEI/ARB z/bez inhibitora neprylizyny | 2428 (81,0%) | 2404 (80,4%) |
| Statyny | 2042 (68,1%) | 2089 (69,8%) |
| Kwas acetylosalicylowy | 1240 (41,4%) | 1272 (42,5%) |
| MRA | 1119 (37,3%) | 1125 (37,6%) |
| Glikozydy nasercowe | 293 (9,8%) | 263 (8,8%) |
| Sakubitryl/walsartan | 65 (2,2%) | 69 (2,3%) |

Stosowanie inhibitorów SGLT2 zalecane jest przez najnowsze wytyczne AHA, ACC i HFSA obniżaniu liczby hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z HFpEF i HFmrEF (*AHA-ACC-HFSA 2022*). Zgodnie z wytycznymi 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).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Zdiagnozowanie niewydolności serca jest obarczone niekorzystnym rokowaniem i wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Jak wskazują wytyczne EMA podstawowym celem leczenia niewydolności serca pozostaje zmniejszenie śmiertelności i z tego względu w analizie konieczne jest uwzględnienie oceny, rekomendowanego wytycznymi, **przeżycia całkowitego** (OS, z ang. *overall survival*), ocenianego bezpośrednio poprzez **ogólną liczbę zgonów i liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV)** lub w ramach złożonych punktów końcowych (EMA 2017) np. **obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca (HF)**.

W przebiegu niewydolności serca, wraz z postępem choroby i nasilaniem się jej objawów, konieczne są wielokrotne hospitalizacje. W ocenie nowych terapii istotne jest więc uwzględnienie oceny ich wpływu na ten aspekt (EMA 2017) np. poprzez ocenę **odsetka chorych poddawanych hospitalizacjom** czy **całkowitej liczby hospitalizacji z powodu PNS** czy **czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu PNS** czy **całkowitej liczby hospitalizacji z przyczyn CV**.

Zgodnie z wytycznymi EMA ocenie należy poddać również parametry hemodynamiczne. Wraz z postępem niewydolności u chorych dochodzi również do pogorszenia wydolności nerek, dlatego w ramach oceny efektywności klinicznej przedstawione powinny zostać wyniki oceny **złożonego nerkowego punktu końcowego**, na który składają się **odsetki chorych poddawanych dializoterapii, przeszczepieniom nerek i z trwałym zmniejszeniem eGFR** lub **ocena zmian wartości eGFR z upływem czasu**.

Jak wskazano w wytycznych EMA obiektywną ocenę stanu funkcjonalnego chorych można również prowadzić z zastosowaniem testów wysiłkowych tj. **test 6-minutowego marszu (6MWT, z ang. 6 Minute Walk Test)** (EMA 2017).

Istotne jest również uwzględnienie w ocenie parametrów odnoszących się do dobrostanu chorego, tj. punktów końcowych typu PROs. Należy do nich m.in. ocena jakości życia, którą należy przeprowadzić z użyciem powszechnie akceptowanych kwestionariuszy i skal np. kwestionariusza oceny kardiomiopatii **KCCQ** (z ang. *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) (EMA 2017), **CHQ-SAS** (z ang. *Chronic*

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized format) czy ocenę poprawę stanu klinicznego wg skali *Clinical Congestion Score*.

W ocenie bezpieczeństwa należy uwzględnić częstość i rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia (TEAEs), zdarzeń niepożądanych związanych z podawanym leczeniem, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym: hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii, zakażeń grzybiczych narządów płciowych, zakażeń dróg moczowych, zwiększonego oddawania moczu, zmniejszenie objętości płynów.

Uwzględniając powyższe zalecania, opinie ekspertów oraz charakter i specyfikę kliniczną jednostki chorobowej, w analizie klinicznej do kluczowych punktów końcowych zostaną zaliczone punkty końcowe wymienione w tabeli poniżej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

| Punkt końcowy | Kategoria wg wytycznych AOTMiT | Kategoria GRADE | Uzasadnienie/Uwagi |
|---|--|-----------------|---|
| Przeżycie/śmiertelność – zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca) | Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności. | Krytyczny | <ul style="list-style-type: none"> • jednostka chorobowa obciążona wysoką śmiertelnością, zarówno z uwagi na chorobę podstawową, jak i jej powikłania • wskazywany jako cel leczenia w wytycznych |
| Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem) | Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej. | Krytyczny | <ul style="list-style-type: none"> • punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych |
| Złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników | Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej. | Krytyczny | <ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia wskazywany w wytycznych • związek ze śmiertelnością • związek z jakością życia |
| Składowe złożonych punktów końcowych | Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej. | Krytyczny | |
| Bezpieczeństwo | Punkt końcowy istotny klinicznie. | Krytyczny | <ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Punkt końcowy | Kategoria wg wytycznych AOTMIT | Kategoria GRADE | Uzasadnienie/Uwagi |
|---------------|---|-----------------|--|
| Jakość życia | Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia. | Krytyczny | <ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z celów leczenia wskazywany w wytycznych • punkt końcowy typu PROs |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|---|
| Populacja (P. z ang. <i>Population</i>) | Dorośli z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-pro-BNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory) | <ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. przewlekła niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, tj. LVEF ≤40%; ostra (<i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca; niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I) obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego |
| Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>) | Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) | <ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 25 mg brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie EMPA stosowanie leków/terapii eksperymentalnych |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|---|
| Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>) | Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo | <ul style="list-style-type: none"> • brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC • stosowanie leków/terapii eksperymentalnych |
| Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>) | <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); • hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); • pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; • jakość życia i objawy choroby; • pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; • nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; • złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników; • składowe złożonych punktów końcowych; • inne surogatowe punkty końcowe. <p>Bezpieczeństwo</p> | <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 sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia[^] • farmakokinetyka lub farmakodynamika leku |
| Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>) | <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"> o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); o 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 pogładowe, 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 <i>in vitro</i>), 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 |

[^] zgodnie zaakceptowaną przez AOTMiT (*AWA Forxiga 2020*) metodyką analizy klinicznej przedstawionej dla innego leku z grupy SGLT2 w leczeniu chorych z niewydolnością serca (*AKL Forxiga 2020*), do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłącznie te badania kliniczne, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych w populacji chorych na objawową przewlekłą niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont cza-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

sowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

11 Załączniki

11.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

11.1.1 European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA)

Jakość dowodów naukowych i klasy rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 26. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i klas rekomendacji wg ESC/HFA (ESC-HFA 2021).

| Klasa rekomendacji (Classes of redommendations) | Poziom dowodów naukowych (LoE, z ang. Level of Evidence) |
|---|--|
| I – dowody naukowe i/lub powszechna zgoda co do skuteczności, użyteczności, korzyści wynikających z danej interwencji – interwencja rekomendowana/wskazana | |
| II – niejednoznaczne dowody naukowe i/lub różnice w opiniach ekspertów co do użyteczności, skuteczności danej interwencji | A – dane pochodzące z wielu badań RCT lub meta-analiz |
| IIa – dowody naukowe/opinie ekspertów wskazują na użyteczność, skuteczność danej interwencji – interwencja powinna być rozważona | B – dane pochodzące z jednego badania RCT lub dużych badań bez randomizacji |
| IIb – dowody naukowe/opinie ekspertów nie wskazują jednoznacznie na użyteczność, skuteczność danej interwencji – interwencja może być rozważona | C – konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów |
| III – dowody naukowe i/lub powszechna zgoda co do braku skuteczności, użyteczności, a w pewnych przypadkach możliwa szkodliwość interwencji – interwencja nierekomendowana | |

11.1.1 American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA)

Jakość dowodów naukowych i klasy rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 27. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i klas rekomendacji wg ACC/AHA (AHA-ACC-HFSA 2022).

| Klasa rekomendacji (CoR, z ang. Classes of redommendations) | Poziom dowodów naukowych (LoE, z ang. Level of Evidence) |
|--|---|
| 1 (rekomendacja silna) – korzyści znacznie przeważają nad ryzykiem. Sugerowane sformułowania wytycznych: | A |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ interwencja rekomendowana ▪ interwencja wskazana/użyteczna/skuteczna/korzystna ▪ interwencja powinna być stosowana/podawana/itp. ▪ w przypadku porównań z alternatywną interwencją: | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wysokiej jakości dowody z > 1 badania RCT ▪ meta-analizy wysokiej jakości badań RCT ▪ 1 lub więcej badania RCT, których wynik potwierdzono w wysokiej jakości badaniach rejestrowych |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Klasa rekomendacji (CoR, z ang. <i>Classes of redommendations</i>) | Poziom dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> o interwencja A jest rekomendowana/wskazana preferencyjnie w stosunku do interwencji B o interwencja A powinna być wybierana, jeśli alternatywą jest interwencja B | |
| <p>2a (rekomendacja umiarkowana) – korzyści przewyższają ryzyko. Sugerowane sformułowania wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie interwencji jest uzasadnione ▪ interwencja może być użyteczna/skuteczna/korzystna ▪ w przypadku porównań z alternatywną interwencją: <ul style="list-style-type: none"> o interwencja A jest prawdopodobnie rekomendowana/wskazana preferencyjnie w stosunku do interwencji B o uzasadniony jest wybór interwencji A, jeśli alternatywą jest interwencja B | <p style="text-align: center;">B-R</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dowody umiarkowanej jakości z 1 lub więcej badań RCT ▪ meta-analizy badań RCT o umiarkowanej jakości |
| <p>2b (rekomendacja słaba) – korzyści przewyższają lub równoważą ryzyko. Sugerowane sformułowania wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie interwencji może być uzasadnione ▪ interwencja może być rozważona ▪ użyteczność/skuteczność interwencji jest nieznana/niejednoznaczna/niepewna lub niewystarczająco dobrze zbadana | <p style="text-align: center;">B-NR</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dowody umiarkowanej jakości z 1 lub więcej właściwie zaprojektowanych i poprawnie przeprowadzonych badań bez randomizacji, obserwacyjnych lub rejestrowych ▪ meta-analizy w/w badań |
| <p>3 (rekomendacja umiarkowana) – brak korzyści wynikających z zastosowania interwencji, korzyści równe ryzyku (rekomendacja ogółem wydawana jedynie dla LoE A/B) Sugerowane sformułowania wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interwencja nie jest rekomendowana ▪ interwencja nie jest wskazana/użyteczna/skuteczna/korzystna ▪ interwencja nie powinna być stosowana/podawana/itp. | <p style="text-align: center;">C-LD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania RCT lub bez randomizacji obserwacyjne lub obserwacyjne z ograniczeniami dotyczącymi projektu oraz wykonania ▪ meta-analizy w/w badań ▪ badania w zakresie nauk podstawowych (fizjologiczne/mechanistyczne) prowadzone u ludzi |
| <p>4 (rekomendacja silna) – ryzyko przeważa nad korzyściami. Sugerowane sformułowania wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interwencja jest potencjalnie szkodliwa ▪ interwencja szkodzi ▪ interwencja jest powiązana z nadmierną chorobowością/śmiertelnością ▪ interwencja nie powinna być stosowana/podawana/itp. | <p style="text-align: center;">C-EO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ konsensus opinii ekspertów na podstawie praktyki klinicznej |

Klasa rekomendacji i poziom dowodów naukowych są oceniane niezależnie i mogą być dowolnie parowane.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

11.2 Terapie finansowane w leczeniu PNS

Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w leczeniu PNS w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone, 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone, 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego, 37.0, Leki moczopędne – pętlowe, 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton. Ponadto, w przypadku grupy limitowej 45.0 dodano sposób finansowania produktu jednoskładnikowego Avasart.

Tabela 28. Terapie finansowane w leczeniu PNS – leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych (załącznik A do Obwieszczenia MZ; MZ 22/08/2022).

| Substancja czynna | Nazwa po- stać i dawka | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena de- taliczna | Wysokość li- mitu finansowa- nia | Zakres wskazań objętych refunda- cją | Zakres wskazań po- zarejestacyjnych objętych refunda- cją | Poziom od- płatności | Wysokość dopłaty świadzenio- biorcy |
|--------------------------------|--|-------------------------|---|---------------------------|---------------------------|----------------------|---|---|---|-------------------------|---|
| Ramiprilum | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg | 30 szt. | 44.0, Inhibitory konwertazy an- giotensyny- pro- dukty jednoskład- nikowe i złożone | 15,55 | 16,33 | 21,10 | 21,10 | We wszystkich za- rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji | przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL- u dzieci do 18 roku życia; leczenie re- noprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL- u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 12,80 |
| Amlodipinum + Valsarta- num | Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg | 28 szt. | 45.0, Antagoniści angiotensyny II- produkty jedno- składnikowe i zło- żone | 13,11 | 13,77 | 18,02 | 18,02 | We wszystkich za- rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji | - | 30% | 5,41 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------|--|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Valsartanum | Avasart, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. | 45.0, Antagoniści angiotensyny II- produkty jednoskładnikowe i złożone | 20,20 | 21,21 | 25,46 | 18,02 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL- u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia | 30% | 12,85 |
| Valsartanum | Avasart, tabl. powł., 80 mg | 28 szt. | 45.0, Antagoniści angiotensyny II- produkty jednoskładnikowe i złożone | 10,25 | 10,76 | 13,33 | 9,01 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL- u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia | 30% | 7,02 |
| Nebivololum | NebivoLEK, tabl., 5 mg | 56 szt. | 40.0, Leki beta-adrenolityczne- selektywne- do stosowania doustnego | 16,42 | 17,24 | 22,19 | 22,19 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | | ryczałt | 5,97 |
| Furosemidum | Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg | 30 szt. | 37.0, Leki moczopędne- pętlowe | 6,13 | 6,44 | 8,87 | 8,87 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym- profilaktyka i leczenie wspomagające | ryczałt | 3,20 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| Substancja czynna | Nazwa postaci i dawka | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------|--|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Spironolactonum | Spironol 100, tabl. powł., 100 mg | 20 szt. | 38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton | 9,94 | 10,44 | 14,03 | 14,03 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawąłowa dysfunkcja skurczowa lewej komory | 30% | 4,21 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

11.1 Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS

Poniższe opisy opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów wyznaczających podstawę limit w grupach limitowych 37.0, Leki moczopędne – pętlowe, 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone, 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego. W przypadku grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone opisano również produkt jednoskładnikowy Avasart.

Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – diuretyki pętlowe – furosemid (ChPL *Furosemidum Polfarmex 2020*).

| | | |
|---------------------------|---|---|
| Zagadnienia rejestracyjne | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99–300 Kutno |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | Pozwolenie nr 9211 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r. |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 27.10.2020 r. |
| | Grupa farmakoterapeutyczna | Diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy |
| | Kod ATC | C03CA01 |
| | Dostępne preparaty | Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki |
| | Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | Właściwości farmakodynamiczne |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Furosemid jest silnym, szybko działającym lekiem moczopędnym. Hamuje wchłanianie zwrotne (reabsorpcję) jonów sodowych, potasowych i chlorkowych przez błonę luminalną ramienia wstępującego pętli Henlego. Z tego powodu skuteczność furosemidu jest uzależniona od jego przenikania do światła kanalików nerkowych, zależnego od mechanizmu transportu anionów. Działanie moczopędne jest rezultatem zahamowania wchłaniania zwrotnego sodu chlorku w tej części pętli Henlego. W rezultacie, ilość wydalanego sodu może zwiększyć się o 35% w odniesieniu do przesączania kłębuszkowego sodu. Wtórnie do zwiększonego wydalania sodu występuje zwiększone wydalanie moczu i zwiększone wydalanie potasu w kanalikach dystalnych. Zwiększone jest również wydalanie soli wapnia i magnezu. Furosemid hamuje sprzężenie zwrotne w płamce gęstej oraz wywołuje, zależnie od dawki, pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron. W przypadku niewydolności serca, furosemid powoduje szybkie zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (przez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Ten wczesny wpływ na naczynia jest prawdopodobnie wywierany za pośrednictwem prostaglandyn i uzależniony od prawidłowej czynności nerek z aktywacją układu renina – angiotensyna i niezaburzonej syntezy prostaglandyn. Z powodu działania natriuretycznego, furosemid zmniejsza wrażliwość naczyń krwionośnych na katecholaminy, która jest nasiloną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest związane ze zwiększonym wydalaniem sodu, zmniejszeniem objętości krwi krążącej oraz osłabieniem reakcji mięśni gładkich naczyń krwionośnych na pobudzenie do skurczu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu

W badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania rysperydonu, przeprowadzonych z udziałem osób w podeszłym wieku z demencją, zaobserwowano większą częstość zgonów u pacjentów leczonych furosemidem i rysperydonem (7,3%; średnia wieku 89 lat, zakres: 75–97 lat), w porównaniu do pacjentów otrzymujących wyłącznie rysperydon (3,1%; średnia wieku 84 lata, zakres: 70–96 lat) lub wyłącznie furosemid (4,1%; średnia wieku 80 lat, zakres: 67–90 lat). Podczas podawania rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (przede wszystkim diuretykami tiazydowymi w małej dawce) nie obserwowano podobnych skutków. Nie ustalono mechanizmu patofizjologicznego ani przyczyny zwiększonej śmiertelności. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania rysperydonu z furosemidem oraz z innym silnie działającym lekiem moczopędnym. Nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności u pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne i rysperydon. Niezależnie od leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka śmiertelności, dlatego w przypadku osób w podeszłym wieku z demencją należy mu zapobiegać.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym furosemid wchłaniany jest z przewodu pokarmowego w 60–70%. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub zespołem nerczycowym wchłanianie może się zmniejszyć do poniżej 30%.

Dystrybucja

Wiązanie furosemidu przez białka surowicy wynosi ok. 99%; w przypadku przewlekłej choroby nerek wiązanie może zmniejszyć się do 10%. Względna objętość dystrybucji wynosi 0,2 l/kg masy ciała.

Metabolizm

Furosemid ulega tylko nieznacznemu metabolizmowi w wątrobie (ok. 10%), w przeważającej części jest wydalany w stanie niezmienionym.

Eliminacja

Eliminacja następuje w dwóch trzecich z moczem, w jednej trzeciej z żółcią i kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji w przypadku prawidłowej czynności nerek wynosi około 90 minut. Z nasilającym się pogorszeniem czynności nerek zwiększa się w sposób kompensacyjny wydalanie z żółcią.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|---|
| <p>Wskazanie</p> | <p>50% pogorszenie czynności nerek nie zmienia wydajności eliminacji furosemidu. W przypadku przewlekłej choroby nerek (GFR < 10 ml/min) końcowy okres półtrwania w surowicy wynosi 13,5 godzin. W przypadku zespołu wątrobowo-nerkowego okres półtrwania wynosi do 20 godzin</p> <ul style="list-style-type: none"> • obrzęki, będące objawem chorób układu krążenia (np. zastoinowa niewydolność serca), • obrzęki na skutek retencji płynów w przypadku przewlekłych chorób nerek (np. w zespole nerczycowym), • obrzęki na skutek retencji płynów w przypadku chorób wątroby, • nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane |
| <p>Dawkowanie i sposób podawania</p> | <p>Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie należy ustalić indywidualnie, w zależności od choroby podstawowej pacjenta i reakcji na leczenie. Należy jednak pamiętać, że dawka podtrzymująca powinna zawsze odpowiadać najmniejszej skutecznej dawce. Okres przyjmowania leku zależy od rodzaju, stopnia nasilenia oraz przebiegu choroby. U pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku (> 65 lat) zaleca się następujące dawkowanie:</p> <p><u>Obrzęki będące objawem chorób serca, nerek i wątroby</u></p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg, rano. Jeśli nie uzyskano zadowalającej diurezy, można podwajać dawkę co 6-8 godzin, aż do uzyskania dawki 160 mg. W razie konieczności można w szczególnych przypadkach stosować dawkę większą niż 200 mg, pod warunkiem nadzoru klinicznego. Zmniejszenie obrzęków osiąga się najskuteczniej i najłagodniej podczas leczenia przerywanego, podając diuretyk co drugą dobę lub przez 2-4 kolejne doby w tygodniu. W przypadku zespołu nerczycowego dawkowanie musi być ostrożne z powodu częstszych działań niepożądanych. Działanie moczopędne furosemidu, a tym samym dawkowanie, zależy m.in. od stopnia zaburzeń elektrolitowych i stopnia zaburzeń czynności nerek.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p> <p>Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Jeżeli podczas leczenia furosemidem konieczne jest dodatkowe przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), furosemid należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem podania inhibitora ACE. Jeśli nie jest to możliwe, należy zmniejszyć dawkę. Należy zastosować jak najmniejszą dawkę początkową inhibitora ACE, aby uniknąć gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>1-2 mg na kg mc. Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg.</p> |
| <p>Przeciwwskazania</p> | <p>Droga podania</p> <p>Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości przed śniadaniem, popijając wystarczającą ilością płynu, nie należy ich rozgryzać.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne sulfonamidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Niewydolność nerek z bezmoczem, niereagująca na furosemid • Stany przedśpiączkowe i śpiączka w przebiegu encefalopatii wątrobowej • Ciężka hipokaliemia • Ciężka hiponatremia • Hipowolemia lub odwodnienie • Karmienie piersią. |
| <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <p>Nie mogą występować zaburzenia oddawania moczu. W przypadku uszkodzenia nerek, spowodowanego substancjami toksycznymi dla nerek oraz w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby duże dawki mogą być stosowane tylko po rozważeniu stosunku korzyści i ryzyka.</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Szczególny nadzór jest konieczny w przypadku:

- niedociśnienia tętniczego;
- jawnej lub utajonej cukrzycy- należy regularnie oznaczać stężenie glukozy we krwi;
- dny moczanowej- należy regularnie oznaczać stężenie kwasu moczowego we krwi;
- zaburzeń oddawania moczu (np. w przypadku przerostu gruczołu krokowego, zwężenia cewki moczowej)- w takich przypadkach furosemid może być stosowany jedynie, jeśli zapewni się niezaburzony odpływ moczu, ponieważ nagły napływ moczu może prowadzić do zatrzymania moczu z nadmiernym rozszerzeniem pęcherza;
- hipoproteinemii, np. w przypadku zespołu nerczycowego – zaleca się ostrożne dawkowanie, również z powodu możliwości częstszego występowania działań niepożądanych;
- marskości wątroby z jednoczesnym pogorszeniem czynności nerek (zespół wątrobowo-nerkowy);
- pacjentów zagrożonych udarem lub zawałem serca w przypadku znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, np. pacjentów z zaburzeniami ukrwienia mózgu lub chorobą niedokrwioną serca;
- przedwcześnie urodzonych noworodków (niebezpieczeństwo rozwoju wapnicy nerek/kamicy nerkowej- niezbędne jest monitorowanie czynności nerek i wykonanie USG nerek).

U przedwcześnie urodzonych noworodków z zespołem zaburzeń oddychania, podawanie w pierwszych tygodniach życia diuretyków, takich jak furosemid może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego Botalla. W przypadku pacjentów leczonych furosemidem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy, omdleniem lub utratą przytomności. Dotyczy to szczególnie osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które również mogą powodować niedociśnienie oraz pacjentów z innymi schorzeniami związanymi z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Z powodu silnego działania (odwodnienie z zawrotami głowy i oszołomieniem), furosemid może być stosowany w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego tylko w przypadku prawidłowej czynności nerek i po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Podczas leczenia furosemidem należy monitorować czynności nerek oraz stężenie elektrolitów (szczególnie potasu, sodu, wapnia), wodorowęglanów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego i glukozy w osoczu oraz kontrolować morfologię krwi. Szczególnie staranne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia zaburzeń elektrolitowych lub w przypadku znaczącej dodatkowej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub intensywnego pocenia się). Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Może to wymagać tymczasowego przerwania leczenia furosemidem. Wywołane zwiększonym wydalaniem moczu zmniejszenie masy ciała nie powinno przekraczać 1 kg na dobę, niezależnie od nasilenia wydalania moczu. W przypadku małego stężenia sodu przesączanie kłębuszkowe oraz działanie diuretyczne saluretyków mogą być zmniejszone. W rezultacie wyrównanie stężenia sodu może prowadzić do wznowienia diuretycznego działania furosemidu. W przypadku pacjentów, u których leczenie furosemidem prowadzi do hipowolemii lub w przypadku odwodnienia, jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wywołać ostrą niewydolność nerek. Ponieważ stosowanie furosemidu może prowadzić do hipokalemii, zalecana jest dieta bogata w potas (chude mięso, ziemniaki, banany, pomidory, kalafior, szpinak, suszone owoce, itp.). W przypadku dłuższego stosowania furosemidu należy uzupełnić niedobór tiaminy. Często obserwowany niedobór tiaminy, spowodowany zwiększonym wydalaniem moczu wskutek przyjmowania furosemidu, prowadzi do pogorszenia czynności serca.

Istnieje ryzyko nasilenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układu.

Substancje pomocnicze

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|--|---|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten lek zawiera 0,0275 g laktozy (0,01375 g glukozy i 0,01375 g galaktozy) w jednej tabletkie. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. |
|--|---|

Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – antagonisty aldosteronu – spironolakton (*ChPL Spironol 2022*).

| | |
|---|---|
| Zagadnienia rejestracyjnej | GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o. ul. Ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki tel.: (22) 755 50 81 |
| Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | |
| Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | Pozwolenie nr R/1102 22755 Pozwolenie nr R/6731 |
| Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.07.1996 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2013 r. |
| Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 2022-02-24 |
| Grupa farmakoterapeutyczna | leki oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu |
| Kod ATC | C03DA01 |
| Dostępne preparaty | SPIRONOL, 25 mg, tabletki SPIRONOL, 50 mg, tabletki powlekane SPIRONOL 100, 100 mg, tabletki powlekane |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> |

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">Wskazanie</p> | <p>Spirololakton, jako kompetytywny antagonistą aldosteronu, powoduje zwiększenie wydalania sodu z jednoczesnym zmniejszeniem wydalania potasu w części dystalnej kanalika nerkowego. Wykazuje stopniowe i przedłużone działanie.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brakuje istotnych informacji z badań klinicznych dotyczących stosowania spironolaktonu u dzieci. Wynika to z kilku czynników: z kilku badań, które zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej; stosowania spironolaktonu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi; małej liczby pacjentów ocenianych w każdej próbie i różnych badanych wskazań. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Spirololakton dobrze wchłania się po podaniu doustnym i jest głównie metabolizowany do czynnych metabolitów: metabolitów zawierających związku siarki (80%) i częściowo do kanrenonu (20%). Okres półtrwania spironolaktonu w osoczu jest krótki (1,3 godziny), jednakże okresy półtrwania czynnych metabolitów są dłuższe (od 2,8 do 11,2 godzin). Wydalanie metabolitów zachodzi głównie z moczem, ale również z kałem poprzez wydalanie z żółcią.</p> <p>Po podawaniu spironolaktonu w dawce 100 mg/dobę przez 15 dni u zdrowych ochotników (nie na czczo), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}), maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) dla spironolaktonu wynosi odpowiednio 2,6 h, 80 ng/ml i około 1,4 h. Dla metabolitów, 7-alfa-tiometylospironolaktonu i kanrenonu, wartość T_{max} wynosiła odpowiednio 3,2 h oraz 4,3 h, wartość C_{max} wynosiła odpowiednio 391 ng/ml oraz 181 ng/ml, a wartość $t_{1/2}$ wynosiła odpowiednio 13,8 h oraz 16,5 h.</p> <p>Działanie na nerki jest największe po 7 godzinach od podania pojedynczej dawki spironolaktonu i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.</p> |
| | <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak danych farmakokinetycznych w odniesieniu do stosowania w populacji pediatrycznej. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastoinowa niewydolność serca. • Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem. • Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego. • Zespół nerczycowy. • Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu. • Leczenie nadciśnienia tętniczego, jako dodatkowy produkt leczniczy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe. <p>Dorośli</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca z obrzękiem</p> <p>W leczeniu obrzęków zaleca się zastosowanie dawki początkowej spironolaktonu 100 mg/dobę podawanej w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych, jednak zakres dawek może wynosić od 25 mg do 200 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Pacjenci z ciężką niewydolnością serca (klasy III-IV wg NYHA)</p> |
| <p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p> | <p>w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Na podstawie danych uzyskanych w badaniu RALES (ang. *Randomized Aldactone Evaluation Study*), należy rozpocząć leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg raz na dobę w skojarzeniu ze standardową terapią, jeżeli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤ 5 mEq/l, a stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $\leq 2,5$ mg/dl. Jeżeli jest to klinicznie wskazane, u pacjentów tolerujących dawkę 25 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 25 mg raz na dobę, dawkę można zmniejszyć do 25 mg podawanych co drugą dobę. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania stężenia potasu i kreatyniny w surowicy, patrz punkt 4.4 Hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25 do 100 mg na dobę. Pełny efekt terapeutyczny uzyskuje się zwykle w ciągu około 2 tygodni, co należy uwzględnić podczas dostosowania dawki. Przed rozpoczęciem stosowania spironolaktonu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy są już leczeni inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensynowego, należy skontrolować stężenie potasu i kreatyniny we krwi. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeżeli stężenie potasu we krwi wynosi $> 5,0$ mmol/l lub stężenie kreatyniny we krwi wynosi $> 2,5$ mg/dl. Konieczne jest częste monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Leczenie skojarzone należy czasowo wstrzymać lub przerwać w przypadku wzrostu stężenia potasu we krwi powyżej 5,0 mmol/l lub stężenia kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dl.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo zwiększać ją, o ile jest to konieczne, aż do uzyskania maksymalnych korzyści. Należy zachować ostrożność w przypadku ciężkich zaburzeń wątroby i nerek, ponieważ u tych pacjentów może być zmieniony metabolizm i wydalanie produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Należy stosować dawkę początkową wynoszącą 1-3 mg spironolaktonu na kilogram masy ciała, podawaną w dawkach podzielonych. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji na leczenie oraz tolerancji. Leczenie dzieci należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się podawanie produktu leczniczego Spironol raz na dobę podczas

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ostra niewydolność nerek, ciężkie zaburzenia czynności nerek, bezmocz;
- Choroba Addisona;
- Hiperkaliemia;
- Jednoczesne stosowanie eplerenonu lub innych leków moczopędnych oszczędzających potas.

Stosowanie spironolaktonu jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Nie należy stosować produktu leczniczego Spironol jednocześnie z innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas oraz nie należy rutynowo podawać suplementów potasu, ponieważ może wystąpić hiperkaliemia.

Przeciwwskazania

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|---|
| | <p>Równowaga wodno-elektrolitowa: należy regularnie kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z nadmierną podażą potasu może wystąpić hiperkaliemia, która może powodować zaburzenia rytmu serca, w tym prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii należy odstawić produkt leczniczy Spironol oraz, o ile to konieczne, należy zastosować leczenie w celu zmniejszenia stężenia potasu w surowicy do wartości prawidłowych.</p> <p>U niektórych pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zgłaszano występowanie odwracalnej kwasicy metabolicznej hiperchloremicznej, zwykle równocześnie z hiperkaliemią, nawet w przypadku prawidłowej czynności nerek.</p> <p>Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spironol z innymi diuretykami oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), antagonistami receptora angiotensyny II, antagonistami aldosteronu, heparyną (w tym heparyną drobnocząsteczkową) lub z innymi lekami, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię tj. suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub w przypadku stosowania diety z dużą zawartością potasu, może powodować ciężką hiperkaliemię.</p> <p>Mocznik: Zgłaszano występowanie przemijającego zwiększenia stężenia mocznika we krwi związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Spironol, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.</p> |
| <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <p>Hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością serca</p> <p>Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca stosujących spironolakton istotne jest monitorowanie i postępowanie odnośnie stężenia potasu w surowicy. Należy unikać stosowania innych leków moczopędnych oszczędzających potas. Należy również unikać stosowania doustnych suplementów potasu u pacjentów z stężeniem potasu w surowicy > 3,5 mEq/l. Zalecana częstość monitorowania stężenia potasu i kreatyniny to raz w tygodniu po rozpoczęciu stosowania lub zwiększeniu dawki spironolaktonu, raz na miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, później raz na kwartał przez rok, a następnie co 6 miesięcy. Leczenie należy odstawić lub czasowo przerwać w przypadku stężenia potasu w surowicy > 5 mEq/l lub stężenia kreatyniny w surowicy > 4 mg/dl.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Ze względu na ryzyko hiperkaliemii należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym z łagodną niewydolnością nerek. (Spironolakton jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek).</p> <p><u>Substancje pomocnicze:</u></p> <p>Lek zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tabletki Spironol zawierają laurylosiarczan sodu. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”</p> |
| <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p> | <p>Pacjenci dorośli: nie określono.</p> <p>Leczenie dzieci należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry.</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (*ChPL Vivace 2022*).

| | | |
|---|---|---|
| Zagadnienia rejestracyjnej | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | 2,5 mg: 12253 5 mg: 12252 10 mg: 12251 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.06.2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2009 |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 05.01.2022 r. |
| Grupa farmakoterapeutyczna | | inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste, |
| Kod ATC | | C09A A05 |
| Dostępne preparaty | | Vivace 2,5 mg, 2,5 mg, tabletki Vivace 5 mg, 5 mg, tabletki Vivace 10 mg, 10 mg, tabletki |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | | <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.</p> <p>Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości hipotensyjne

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca.

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej, trwającej 2 lata, utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (*New York Heart Association*) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnęte po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnęty około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysyczone wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ($p < 0,01$) i dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wskazanie

- Leczenie nadciśnienia tętniczego
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka
- Leczenie chorób nerek:
 - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii
 - jawną nefropatią cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
 - jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę
- Leczenie objawowej niewydolności serca
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

Dawkowanie

Pacjenci, u których stosuje się leki moczopędne

Po włączeniu produktu leczniczego Vivace do leczenia może występować hipotonia. Częstość jej występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może wystąpić odwodnienie i (lub) hiponatremia. Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vivace.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowane są diuretyki, leczenie ramiprylem powinno być rozpoczynane od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Kolejną dawkę produktu leczniczego Vivace powinno być ustalone w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od profilu pacjenta i kontroli ciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Vivace może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup.

Dawka początkowa

Produkt leczniczy Vivace powinien być włączany do leczenia stopniowo z zalecaną dawką początkową 2,5 mg na dobę.

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka może być zwiększona dwukrotnie w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dawka produktu leczniczego Vivace wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj produkt leczniczy jest podawany raz na dobę.

Dawkowanie i sposób podawania

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Vivace wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg produktu leczniczego Vivace raz na dobę.

Leczenie choroby nerek

U pacjentów chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

U pacjentów chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Vivace wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobowa wynosi 10 mg.

U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, określonej na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Vivace wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu leczniczego Vivace powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu leczniczego w dwóch dawkach podzielonych.

*Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca**Dawka początkowa*

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni a następnie zwiększyć do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczęcie od dawki 1,25 mg raz na dobę i wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny:

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Vivace należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Vivace wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo podeszłym wieku i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Przeciwwskazania

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo ramiprylu u dzieci nie zostało ustalone. Nie można ustalić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Vivace codziennie o tej samej porze dnia. Produkt leczniczy Vivace może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność. Produkt leczniczy Vivace powinien być połykany w całości i popijany płynem.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną, bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vivace z lekami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

*Szczególne grupy pacjentów**Ciąża*

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl lub antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku stwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA powinno zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywne leczenie.

*Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii**- Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron*

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i włączyć nadzór medyczny pacjenta z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku:

- - pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- - pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- - pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- - pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- - pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- - pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- - pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Ogólnie przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości zalecane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vivace.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Vivace. Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Vivace przed odczulaniem.

Stężenie potasu w surowicy

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, włączając produkt leczniczy Vivace. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci >70. roku życia, pacjenci ze źle kontrolowaną cukrzycą, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, pacjenci z kwasicy metaboliczną.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytutu soli), leki moczopędne oszczędzające potas lub inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy.

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*, SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z grupy ryzyka hiponatremii zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

Do zaburzeń rzadko stwierdzanych należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|--|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | <u>Różnice etniczne</u> |
| | Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. |
| | <u>Kaszel</u> |
| | Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu. |
| | <u>Substancje pomocnicze:</u> |
| | <u>Laktoza</u> |
| Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu. | |
| <u>Sód</u> | |
| Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. | |
| U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Vivace należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a | |
| W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron zalecane jest rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty. | |

Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –antagoniści angiotensyny – walsartan (*ChPL Avasart 2015*).

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | POLFARMEX S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno Tel. 24 357-44-44 |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | 16610 |

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | | |
|--|---|---|
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | 17.03.2010 |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 2015.01.20 |
| Grupa farmakoterapeutyczna | | Antagoniści receptora angiotensyny II (standard). |
| Kod ATC | | C09CA03 |
| Dostępne preparaty | | AVASART 160 mg, tabletki powlekane |
| <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowonaczyniowej. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie:</u> Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p><u>Dystrybucja:</u> Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.</p> | | |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">Wskazanie</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p> | <p>Biotransformacja: Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.</p> <p>Wydalenie: Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin. U pacjentów z niewydolnością serca: Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i Cmax walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na obserwowany klirens u pacjentów z niewydolnością serca.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Około 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega istotniejszej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Avasart wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nadciśnienie tętnicze</u> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Niewydolność serca</u> <p>Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego</p> <p>Dawkowanie</p> |
| | <p>Jardiance (empagliflozyna)</p> |

| | |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p> <p style="text-align: center;">Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa leku Avasart to 40 mg (½ tabletki powlekanej Avasart, 80 mg) dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych. Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Avasart może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być popijany wodą.</p> <p>Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji</p> <p><u>Stosowanie u osób w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę. Stosowanie produktu Avasart jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby i u pacjentów z cholestazą.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku, nie zaleca się stosowania produktu Avasart u dzieci w wieku poniżej 18 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną i (lub) którąkolwiek substancję pomocniczą, • ciężkie zaburzenie czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza, • drugi i trzeci trymestr ciąży, • jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Avasart z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m² <p>Hiperkaliemia</p> <p>W przypadku jednoczesnego przyjmowania preparatów zawierających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.), preparat należy stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu.</p> <p>Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni</p> |
| | <p>Jardiance (empagliflozyna)</p> |

W rzadkich przypadkach na początku terapii produktem leczniczym Avasart u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zanim zacznie się leczenie produktem leczniczym Avasart należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, poprzez np. zmniejszenie dawki leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Avasart nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Avasart 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem tętniczym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach, nie wpłynęło też na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

Przeszczepienie nerek

Brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Avasart u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Avasart nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na to, że leki działające na układ renina-angiotensynaaldosteron są u tych pacjentów nieskuteczne.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Tak jak w przypadku innych preparatów działających rozszerzająco na naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny > 10 ml/ml. Obecnie brak jest doświadczeń w zakresie bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/ml. Obecnie brak jest doświadczeń w zakresie bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby przebiegającym bez cholestazy walsartan należy stosować ostrożnie.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca terapia skojarzona trzema lekami (inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne i produktem Avasart) nie wykazała żadnej klinicznej korzyści. Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

powodu nie jest zalecane. Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Avasart u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie produktu leczniczego ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania. U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu reninaangiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Avasart może być związane z zaburzeniami czynności nerek. Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostro niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Avasart jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Avasart nie wykazało żadnych korzyści klinicznych. Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Avasart u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania. U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu reninaangiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego Avasart może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II. Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *ReninAngiotensin - Aldosterone-system, RAAS*).

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – leki beta-adrenolityczne – nebiwolol (ChPL NebivoLEK 2020).

| | | |
|---|---|---|
| Zagadnienia rejestracyjne | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | Pozwolenie nr 14744 |
| | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2011 r. |
| Daty | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 13.08.2020 r. |
| | Grupa farmakoterapeutyczna | selektywne leki beta-adrenolityczne. |
| | Kod ATC | C07AB12 |
| | Dostępne preparaty | NebivoLEK, 5 mg, tabletki |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | Właściwości farmakodynamiczne | Nebiwolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) oraz RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Lek wykazuje działanie farmakologiczne dwojakiego rodzaju: - jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych; działanie to przypisuje się enancjomerowi SRRR (d-enancjomer). - wykazuje niewielkie działanie rozszerzające naczynia, spowodowane oddziaływaniem na szlak przemian L-argininy/tlenku azotu. Nebiwolol w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych zmniejsza częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. W dawkach leczniczych nebiwololem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, układowy opór naczyniowy zmniejsza się. Mimo mniejszej częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone ze względu na zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi nie zostało w pełni ustalone. |
| | Właściwości farmakokinetyczne | |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|-------------------------------|---|
| | <p>Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu, dlatego lek można podawać podczas lub niezależnie od posiłków.</p> <p>Nebiwolol jest w znacznym stopniu metabolizowany, częściowo z wytworzeniem czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwolol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji alicyklicznej i aromatycznej, N-dealkilacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu na drodze hydroksylacji aromatycznej jest zależny od genetycznego polimorfizmu izoenzymu CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi średnio 12% u osób o szybkim metabolizmie i jest prawie całkowita u osób o wolnym metabolizmie. W stanie równowagi dynamicznej i po zastosowaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie nebiwololu w osoczu w postaci niezmienionej jest około 23 razy większe u osób o wolnym metabolizmie niż u osób o szybkim metabolizmie. Jeśli uwzględni się postać niezmienioną leku oraz czynne metabolity, różnica maksymalnych stężeń w osoczu jest 1,3- do 1,4-krotna. Ze względu na zmienną szybkość metabolizmu, dawkę nebiwololu należy zawsze dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta; osoby o wolnym metabolizmie mogą wymagać podawania mniejszych dawek. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynoszą średnio 10 godzin. U osób wolno metabolizujących są one 3-5 razy dłuższe. U osób o szybkim metabolizmie stężenia enancjomeru RSSS w osoczu są nieco większe niż enancjomeru SRRR. U osób o wolnym metabolizmie różnica ta jest większa. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynoszą średnio 24 godziny, a u osób o wolnym metabolizmie są one około dwukrotnie dłuższe. Stężenia nebiwololu w osoczu w stanie stacjonarnym u większości osób (o szybkim metabolizmie) uzyskiwane są w ciągu 24 godzin, a stężenia hydroksymetabolitów w ciągu kilku dni. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Farmakokinetyka nebiwololu nie zależy od wieku. Oba enancjomery nebiwololu związane są w osoczu głównie z albuminami. SRRR-nebiwolol wiąże się z białkami osocza w 98,1%, a RSSS-nebiwolol w 97,9%. Po tygodniu od podania leku 38% dawki jest wydalane w moczu, a 48% z kałem. Wydalanie w moczu niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% dawki.</p> |
| Wskazanie | <ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. • Przewlekła niewydolność serca Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowego leczenia u pacjentów w podeszłym wieku (≥70 lat). |
| Dawkowanie i sposób podawania | <p>Dawkowanie</p> <p><u>Przewlekła niewydolność serca</u></p> <p>Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca należy rozpoczynać zwiększając stopniowo dawkę, aż do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki podtrzymującej. Warunkiem jest stabilna, przewlekła niewydolność serca bez ostrej dekomensacji w ciągu ostatnich sześciu tygodni. Zalecane jest, aby lekarz prowadzący leczenie miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów, którzy otrzymują leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny, i (lub) antagonistów angiotensyny II, dawkę wymienionych leków należy ustalić w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym NebivoLEK. Początkowe zwiększanie dawki należy przeprowadzać stopniowo co 1 do 2 tygodni, zależnie od tolerancji produktu przez pacjenta, w następujący sposób: dawka 1,25 mg nebiwololu, którą należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu jeden raz na dobę, potem do 5 mg jeden raz na dobę, a następnie do 10 mg jeden raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka nebiwololu wynosi 10 mg raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Przeciwwskazania

dawki powinien nadzorować przez co najmniej 2 godziny doświadczony lekarz w celu upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta jest stabilny (zwłaszcza w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń przewodzenia, objawów nasilenia niewydolności serca). Wystąpienie działań niepożądanych może spowodować, że nie u wszystkich pacjentów możliwe będzie zastosowanie maksymalnej zalecanej dawki. W razie konieczności stosowaną dawkę można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeśli jest to właściwe. Jeśli podczas stopniowego zwiększania dawki nasili się niewydolność serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwolelu lub, jeśli to konieczne, natychmiastowe przerwanie leczenia (w razie ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie nebiwolelem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest na ogół leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolelem, gdyż może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę co tydzień.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Z tego względu stosowanie nebiwolelu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone, dlatego stosowanie u nich nebiwolelu jest przeciwwskazane.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NebivoLEK u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody) niezależnie od posiłków.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub stan niewyrównanej niewydolności serca, wymagający dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Ponadto NebivoLEK, tak jak inne leki beta-adrenolityczne, jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego;
- bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez stymulatora);
- skurczu oskrzeli i astmy oskrzelowej w wywiadzie;
- nieleczzonego guza chromochłonnego (phaeochromocytoma);
- kwasicy metabolicznej;
- bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń/min przed rozpoczęciem leczenia);

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|--|--|
| <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <ul style="list-style-type: none"> • niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <90 mmHg); • ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego. |
| | <p>Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą całej grupy antagonistów receptorów betaadrenergicznych.</p> <p><u>Znieczulenie ogólne</u></p> <p>Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerwana w ramach przygotowania do operacji, lek beta-adrenolityczny należy odstawić co najmniej 24 godziny wcześniej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków znieczulających, które mogą hamować czynność mięśnia sercowego. W celu zapobiegania reakcjom ze strony nerwu błędnego pacjentowi należy podać dożylnie atropinę.</p> <p><u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u></p> <p>Zazwyczaj nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca (ang. <i>congestive heart failure</i>, CHF) do czasu uzyskania stabilizacji ich stanu klinicznego. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca leczenie beta-adrenolitykiem należy przerywać stopniowo, tj. w ciągu 1 do 2 tygodni. W razie konieczności należy jednocześnie wdrożyć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować bradykardię. Jeśli częstość tętna zmniejszy się do mniej niż 50-55 uderzeń/min w spoczynku i (lub) jeśli wystąpią objawy świadczące o bradykardii, dawkę należy zmniejszyć. Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe) ze względu na możliwość zaostrzenia zaburzeń; • u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na ujemny wpływ beta-adrenolityków na czas przewodzenia w sercu; • u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala ze względu na niekontrolowany skurcz tętnic wieńcowych wywołany stymulacją receptorów alfa-adrenergicznych; leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać ilość i czas trwania napadów dławicy piersiowej. <p>Zazwyczaj nie zaleca się stosowania nebiwololu w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamil i diltiazem, lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu osrodkowym.</p> <p><u>Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne</u></p> <p>Nebivolol nie wpływa na stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować u nich ostrożność, gdyż nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (takie jak tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w przebiegu nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilać objawy.</p> <p><u>Zaburzenia oddechowe</u></p> <p>Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi chorobami obturacyjnymi płuc ze względu na możliwość nasilenia skurczu oskrzeli.</p> <p><u>Inne</u></p> <p>Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą stosować leki beta-adrenolityczne jedynie po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergen i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Podczas rozpoczynania leczenia nebiwolem pacjentów z</p> |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|--|---|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | <p>przewlekłą niewydolnością serca konieczne jest systematyczne kontrolowanie stanu klinicznego. Leczenia nie należy przerywać w sposób nagły, chyba, że istnieją bezwzględne wskazania.</p> <p><u>NebivoLEK zawiera laktozę i sól</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p> |
|--|---|

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

11.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autor | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

| | |
|---|-----|
| Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. | 72 |
| Tabela 23. Leczenie stosowane przez pacjentów badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021). | 77 |
| Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji. | 79 |
| Tabela 25. Kryteria PICOS. | 81 |
| Tabela 26. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i klas rekomendacji wg ESC/HFA (<i>ESC-HFA 2021</i>). | 86 |
| Tabela 27. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i klas rekomendacji wg ACC/AHA (<i>AHA-ACC-HFSA 2022</i>). | 86 |
| Tabela 28. Terapie finansowane w leczeniu PNS – leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych (załącznik A do Obwieszczenia MZ; <i>MZ 22/08/2022</i>). | 88 |
| Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – diuretyki pętłowe – furosemid (<i>ChPL Furosemidum Polfarmex 2020</i>). | 91 |
| Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – antagonisty aldosteronu – spironolakton (<i>ChPL Spironol 2022</i>). | 95 |
| Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (<i>ChPL Vivace 2022</i>). | 99 |
| Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –antagoniści angiotensyny – walsartan (<i>ChPL Avasart 2015</i>). | 108 |
| Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – leki beta-adrenolityczne – nebiwolol (<i>ChPL NebivoLEK 2020</i>). | 114 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis Wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca u osób zgłaszających się w trybie ambulatoryjnym na podstawie wytycznych <i>European Society of Cardiology</i> z 2021 (<i>ESC-HFA 2021</i>)..... | 20 |
| Wykres 2. Struktura wiekowa chorych z PNS w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>). | 31 |
| Wykres 3. Struktura wiekowa zgonów z powodu PNS w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>)..... | 33 |

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Piśmiennictwo

- Abraham 2019** Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD; EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):932-942.
- AHA-ACC-HFSA 2022** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):1757-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011
- AKL Forxiga 2020** Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu niewydolności serca. Analiza kliniczna. Healthquest.pl, Warszawa 2020. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AW/324_AW_OT.4330.21.2020_Forxiga_AKL.pdf
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
- AWA Forxiga 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 \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna. nr OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.
- Bragazzi 2021** Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, Younis A, Dai H. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Feb 12;zwaa147. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147
- Bury 2021** Bury K. Obraz polskiej populacji chorych z niewydolnością serca włączonych do Heart Failure Long Term Registry oraz ocena rokowania chorych w obserwacji rocznej. Dostępne online

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

pod adresem: https://radydyscyplin.cm-uj.krakow.pl/cm/uploads/2021/09/Bury-K._streszczenie-pracy-doktorskiej.pdf

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

CardioSmart 2016 Many Patients Quit Their Jobs After Heart Diagnosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.cardiosmart.org/news/2016/9/many-patients-quit-their-jobs-after-heart-failure-diagnosis>

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

CaReMeUK 2021 Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership Algorithm Dostępne online pod adresem: <https://www.britishcardiosvascularsociety.org/resources/bcs-videos-and-webcasts/careme>

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

CCA 2017 Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017 Nov;33(11):1342-1433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022

CCS-CHFS 2021 O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Grzeslo A, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk LM, Moe GW, Swiggum E, Toma M, Virani SA, Zieroth S, De S, Matteau S, Parent MC, Asgar AW, Cohen G, Fine N, Davis M, Verma S, Cherney D, Abrams H, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, Delgado DH, Desplantie O, Estrella-Holder E, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Lee D, Masoudi FA, McKelvie RS, Rajda M, Ross HJ, Sussex B. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020 Feb;36(2):159-169. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036

ChPL Avasart 2015 Charakterystyka Produktu Leczniczego Avasart – walsartan. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

ChPL Furosemidum Polfarmex 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

ChPL Jardiance 2022 Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance - empagliflozyna. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

ChPL NebivolEK 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego NebivolEK – nebiwolol. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

ChPL Spironol 2022 Charakterystyka Produktu Leczniczego Spironol (spironolakton) z dnia 2022.02.24 Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- ChPL 2022** **Vivace** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace – ramipryl. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- Delgado 2014** Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, Díaz B, Martínez de La Concha L, Martí B, Peña LM. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Aug;67(8):643-50. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.014
- Dunlay 2017** Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14(10):591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 20 July 2017. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- EMA 2022** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Jardiance (II-0060). EMA/CHMP/36445/2022. 27 January 2022. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-0060_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- ESC-HFA 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Farre 2016** Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Moliner P, Ruiz S, Verdú-Rotellar JM, Comín-Colet J. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016 Sep;18(9):1132-40. doi: 10.1002/ejhf.549.
- FDA 2022** Food and Drug Administration. FDA News Release. FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- Gawałko 2020** Gawałko M., Balsam P. Niedokrwistość serca. Choroby cywilizacyjne w praktyce lekarskiej. Dostępne online pod adresem: <https://www.kardiologia-i-diabetologia.pl/arttykul/niedokrwistosc-a-niewydolnosc-serca>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss. Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Beschlusstext. Beschlussdatum: 15.09.2022.
Dostępne online pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- HAS 2022** Haute Autorite de Sante. Décision n° 2022.0310/DP/SEM du 3 juin 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JARDIANCE. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/jardiance_ap76_decision_et_avis_ct.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- HFA Atlas 2021** Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, Polovina M, Gale CP, Lund LH, Lopatin Y, Lainscak M, Savarese G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Coats AJS; National Heart Failure Societies of the ESC member countries (see Appendix). The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. Eur J Heart Fail. 2021 Feb 26. doi: 10.1002/ejhf.2143
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2022) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu 21.10.2022 r.
- IQWIG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A22-39] Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-39.html>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- Lechowicz-Dyl 2017** Choroby serca powodują duże straty w gospodarce. Dostępne online pod adresem: <https://www.prawo.pl/kadry/choroby-serca-ppwoduja-zuze-straty-w-gospodarce,266892.html>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- Lesyuk 2018** Lesyuk W, Kriza C and Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1).
- Lippi 2020** Lippi G, Fabian Sanchis-Gomar. Global epidemiology and future trends of heart failure. AME Medical Journal. 2020; 5: 15 doi: 10.21037/amj.2020.03.03
- Mościcka 2015** Mościcka S., Wójcik D., Mamcarz A. Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. Forum Medycyny Rodzinnej. Tom 9, Nr 6 (2015). Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/44501/35452
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2021** Opracowanie na podstawie danych zamieszczonych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na portalu <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [stan na dzień 21.10.2022 r.].
- MZ 22/08/2022** Obwieszczenie z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 roku.
- NET 2020** Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Grudzień 2020. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/pl/publikacje-zdrowie/250>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- NFZ 2022** Statystyki NFZ. Choroby serca. Niewydolność krążenia. Dostępne pod linkiem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=E+-+Choroby+serca&S.Name=E53G+NIEWYDOLNO%5%9A%C4%86+KR%C4%84%C5%BBENIA&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true#>. Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.
- Nichols 2015** Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, et al. Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020.
- Oktay 2013** Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):401-10. doi: 10.1007/s11897-013-0155-7.
- Pandey 2020** Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, Qamar A, Mentz RJ, Shah SJ, Chang PP, Russell SD, Rosamond WD, Caughey MC. Temporal Trends in Prevalence and Prognostic Implications of Comorbidities Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):230-243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047019
- Park 2020** Park C, Won MH, Son YJ. Mediating effects of social support between Type D personality and self-care behaviours among heart failure patients. *J Adv Nurs*. 2021 Mar;77(3):1315-1324. doi: 10.1111/jan.14682
- Pfeffer 2019** Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1598-1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572. PMID: 31120821; PMCID: PMC6534165.
- Pieske 2019** Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1274.
- PTK 2021** Lelonek M, Grabowski M, Kasprzak JD, Leszek P, Nessler J, Pawlak A, Rozentryt P, Straburzynska-Migaj E, Rubiś P. An expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac

- Society on the 2021 European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Heart failure guidelines from a national perspective. *Kardiol Pol.* 2022;80(2):239-246. doi: 10.33963/KP.a2022.0021.
- Shaffie 2018** Shafie AA, Tan YP and Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews.* 2018; 23(1):131-45.
- Shah 2020** Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, Chirinos JA, Collins S, Deo RC, Gladwin MT, Granzier H, Hummel SL, Kass DA, Redfield MM, Sam F, Wang TJ, Desvigne-Nickens P, Adhikari BB. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation.* 2020 Mar 24;141(12):1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
- Shim 2021** Shim CY. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the Major Unmet Need in Cardiology. *Korean Circ J.* 2020 Dec;50(12):1051-1061. doi: 10.4070/kcj.2020.0338.
- Surdacki 2022** Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, Bednarek J, Chyrchel M, Dubiel J, Bednarz B, Budaj A, Sadpowski K, Wierzbiński K, Kędziora A, Przybyłowski P, Mlaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2022. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.*
- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Oct-Dec;41(4):335-341. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.010
- Yu Chen 2018** Yu Chen T., Chi-Wen K., She-Meng C. Yue-Cune C. Uncertainty and depressive symptoms as mediators of quality in patients with heart failure. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0205953. doi: 10.1371/journal.pone.0205953.
- ZUS 2022** Portal Statystyczny ZUS. Ubezpieczenia emerytalne i rentowe. Dostępne online pod linkiem: <https://psz.zus.pl/kategorie/platnicy-skladek/ubezpieczenia-emerytalne-i-rentowe>.
Data ostatniego dostępu: 21.10.2022 r.