Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.4320.16.2022.MC.5 z dnia 27 stycznia 2023 r.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analiz (**punkt 1 Pisma):**

> *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2. Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r, natomiast przed datą złożenia wniosku było dostępne Obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2022 r.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizach: ekonomicznej oraz wpływu na budżet, dane z obwieszczenia MZ posłużyły do obliczenia kosztów stosowania standardowej farmakoterapii (SoC). Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w dalszej części dokumentu w odpowiedzi na prośbę dot. aktualizacji analiz o Obwieszczenie z dnia 21.12.2022 r., wpływ uwzględnienia danych z nowszego obwieszczenia na wyniki był znikomy, co wynika ze zbliżonego zużycia SoC w porównywanych ramionach leczenia. W związku z powyższym należy uznać, że wykorzystanie danych z obwieszczenie z dnia 22.08.2022 r. w żaden sposób nie wpływa na wnioskowanie z analiz.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy problemu decyzyjnego (**punkt 1 Pisma)**:

> Analitycy AOTMiT wskazali, że „*analizach nie uwzględniono następujących wytycznych klinicznych:*
>
> - *Sindone A.P., Pasquale C., et al., „Consensus statement on the current pharmacological prevention and management of heart failure", 2022, doi: 10.5694/mja2.51656;*
> - *ACC/AHA/HFSA, „Guideline for the Management of Heart Failure, Clinical Practice Guideline: Full Text", Journal of Cardiac Failure, Volume 28, Issue 5, May 2022, Pages e1-e167, https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010 .*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W przedłożonej analizie opisano wytyczne opracowane *ACC/AHA/HFSA* na podstawie innej publikacji, *AHA-ACC-HFSA 2022*, stanowiącej podsumowanie (*Executive Summary*) publikacji wskazanej przez Analityków AOTMiT. W obu publikacjach przedstawiono te same, aktualne rekomendacje opracowane przez AHA-ACC-HFSA w 2022 r. dotyczące leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF), z poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory (HFimpEF) i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF). Treść przedłożonej analizy odnosi się więc do tych samych zaleceń klinicznych, co wskazane przez Analityków.

W publikacji *Sindone 2022* przedstawiono konsensus ekspertów australijskich (grupy roboczej, w skład której wchodziło 10 klinicystów z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu niewydolności serca [HF], wybranych przez *Evidence to Practice*, grupę akademików związanych z *South Australian Health and Medical Research Institute* oraz Uniwersytetem Monasha). Dokument ten został opracowany w celu przedstawienia nowych zaleceń dot. farmakologicznych metod zapobiegania i leczenia HF w oparciu o badania, których wyniki opublikowane po ukazaniu się zaleceń opracowanych pod auspicjum *National Heart Foundation of Australia* (NHFA) i *Cardiac Society of Australia and New Zealand* (CSANZ) w 2018 r. W tym celu przeprowadzono przegląd, w którym poszukiwano wyników badań RCT, jak również analiz *post-hoc* oraz przeglądów systematycznych z metaanalizami oceniających skuteczność i bezpieczeństwo farmakologicznych metod zapobiegania i leczenia niewydolności serca opublikowanych w okresie od 2018 r. do stycznia 2022 r. Formułowane rekomendacje klasyfikowano zgodnie z metodologią GRADE. Autorzy zgłaszali konflikt interesów. Zalecenia te podsumowano w tabeli poniżej.

Populacja	Rekomendacje	Siła rekomendacji i jakość dowodów naukowych zgodnie z GRADE
HFmrEF (LVEF 41–49%)	W celu zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFmrEF:	
	• powinno być rozważone zastosowanie **inhibitora SGLT2 - empagliflozyny**	silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji; jakość dowodów: średnia
	• można rozważyć zastosowanie ACEI, ARNI lub ARB.	silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji; jakość dowodów: niska
	W celu poprawy objawów i jakości życia oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFmrEF związaną z utrzymującymi się objawami pomimo optymalnej terapii i niedoborem żelaza (tj. ferrytyna < 100 mg/l lub ferrytyna 100-299 mg/l z wysyceniem transferyny < 20%), można rozważyć dożylne podanie żelaza (karboksymaltozy żelazowej).	słaba rekomendacja dotycząca korzystania z interwencji; jakość dowodów: niska
HFpEF (LVEF ≥ 50%)	W celu zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFpEF powinno być rozważone zastosowanie **inhibitora SGLT2 – empagliflozyny.**	silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji; jakość dowodów: średnia

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); **ARB** – bloker receptora angiotensynowego (z ang. *angiotensin receptor blockers*); **ARNI** – inhibitor neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego (z ang. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*); **GRADE** – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation;* **HFmrEF** – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. *heart failure with mid-dly reduced ejection fraction*); **HFpEF** – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. *heart failure with preserved ejection fraction*); SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2 (z ang. *sodium-glucose co-transporter-2*).

W publikacji *Sindone 2022* w porównaniu do wytycznych NHFA i CSANZ z 2018 r.: utrzymano rekomendację dot. zastosowania ACEI, ARNI lub ARB w populacji pacjentów z HFmrEF (na podstawie opublikowanych analiz w podgrupach i analiz *post-hoc*) oraz dodano zalecenie dot. leczenia empagliflozyną w tej grupie pacjentów. Jak podkreślono, populacja chorych z HFpEF nie była wyróżniania w zaleceniach z 2018 r., a jedyną obecnie rekomendowaną terapią dla tych pacjentów jest empagliflozyna. Zastosowanie empagliflozyny w populacjach chorych z HFmrEF i HFpEF (w obu przypadkach silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji wg GRADE) rekomenduje się w oparciu o wyniki badania *EMPEROR-Preserved*, w którym wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (I-rzędowy punkt końcowy).

Należy także zauważyć, że zalecenia przedstawione w publikacji *Sindone 2022* nie odbiegają od zaleceń opisanych w przedłożonej analizie i nie będą mieć wpływu na ogólne wnioskowanie na ich podstawie.

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, Nnacheta 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 Asso-ciation 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

Sindone 2022 Sindone AP, De Pasquale C, Amerena J, Burdeniuk C, Chan A, Coats A, Hare DL, Macdonald P, Sverdlov A, Atherton JJ. Consensus statement on the current pharmacological prevention and management of heart failure. Med J Aust. 2022 Aug 15;217(4):212-217. doi: 10.5694/mja2.51656.

W odniesieniu do uwagi do przeglądu systematycznego (**punkt 2 Pisma)**:

Analitycy Agencji wskazali, że „*Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności klinicznej empagliflozyny, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do przeglądu:*

- *Fudim M., Van Spall H. G. C., „In HFpEF, the benefit of empagliflozin on a composite of CV death or HF hospitalization at 26 mo did not vary by diabetes status", 2022 https://doi.org/10.7326/J22-0075;*

Publikacja stanowi opracowanie wtórne – przedstawione w niej informacje są prezentowane z raporcie na podstawie publikacji pierwotnych, prezentujących wyniki badania *EMPEROR-Preserved*. Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem obecności cukrzycy zawiera włączona do raportu publikacja *Filippatos 2022*.

Filippatos 2022 Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad A P, Ferreira J P, Green J B, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock S J, Packer M, Anker S D. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. Circulation 2022; 146(9):676-686.

- *Bates E. R., „In HFpEF, adding empagliflozin to usual care reduced a composite of CV death or HF hospitalization at a median 26 mo", https://doi.org/10.7326/J21-0006;*

Publikacja była analizowana w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego i została wykluczona na etapie analizy tytułów i streszczeń jako opracowanie wtórne. W publikacji nie przedstawiono dodatkowych wyników, które nie zostałyby zaprezentowane w raporcie na podstawie włączonych publikacji pierwotnych.

- *Filippatos G., „Outcomes of empagliflozin in patients with heart failure with a preserved ejection fraction and atrial fibrillation or atrial flutter: insights from EMPEROR-Preserved.", European Journal of Heart Failure. Conference: Heart Failure 2022 and the World Congress on Acute Heart Failure. Madrid Spain. 24 (Supplement 2) (pp 134-135), 2022. Date of Publication: July 2022, https://doi.org/10.1002/ejhf.2569;*

Jest to doniesienie konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki badania *EMPEROR-Preserved*: analizy w podgrupach pacjentów z migotaniem przedsionków (AFib, ang. *atrial fibrillation*) lub trzepotaniem przedsionków (AFL, ang. *atrial flutter*). Wyniki takiej analizy w podgrupach zawiera doniesienie konferencyjne *Amerena 2022*, które zostało włączone do raportu. Jednak w doniesieniu *Filippatos 2022* przedstawiono szerszy zakres danych, w związku z czym przedstawiono je w tabeli poniżej

(przedstawiono wszystkie wyniki zamieszczone w doniesieniu; w ramce zaznaczono wyniki, których nie przedstawiono w raporcie).

Punkt końcowy, Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p interakcji
	n/N (%)	Częstość /100 PY	n/N (%)	Częstość /100 PY		
Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF						
Populacja ogółem	415/2997 (13,8%)	6,86	511/2991 (17,1%)	8,67	**0,79 (0,69; 0,90)**	0,96
▪ Brak AF	170/1417 (12,0%)	5,91	219/1427 (15,3%)	7,74	**0,78 (0,64; 0,95)**	
▪ Występujące AF	244/1576 (15,5%)	7,72	292/1559 (18,7%)	9,57	**0,78 (0,66; 0,93)**	
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF						
Populacja ogółem	407/2997	–	541/2991	–	**0,73 (0,61; 0,88)**	0,94
▪ Brak AF	164/1417	–	223/1427	–	**0,72 (0,54; 0,95)**	
▪ Występujące AF	243/1576	–	31/1559	–	**0,73 (0,57; 0,94)**	
Czas do zgonu z przyczyny CV						
Populacja ogółem	219/2997 (7,3%)	3,42	244/2991 (8,2%)	3,81	0,91 (0,76; 1,09)	0,88
▪ Brak AF	103/1417 (7,3%)	3,40	117/1427 (8,2%)	3,85	0,89 (0,68; 1,16)	
▪ Występujące AF	115/1576 (7,3%)	3,42	127/1559 (8,1%)	3,79	0,92 (0,71; 1,18)	
Czas do pierwszego HHF						
Populacja ogółem	259/2997 (8,6%)	4,28	352/2991 (8,2%)	5,97	**0,71 (0,60; 0,83)**	0,97
▪ Brak AF	98/1417 (6,9%)	3,41	141/1427 (9,9%)	4,98	**0,71 (0,54; 0,91)**	
▪ Występujące AF	161/1576 (10,2%)	5,09	211/1559 (13,5%)	6,92	**0,70 (0,57; 0,86)**	
	Średnia (SE) ml/min/1,73 m²/rok		**Średnia (SE) ml/min/1,73 m²/rok**		**MD (95% CI)**	
Zmiana wartości eGFR						
Populacja ogółem	-1,3 (0,1)		-2,6 (0,1)		**1,36 (1,06; 1,66)**	0,99
▪ Brak AF	-1,4 (0,2)		-2,8 (0,2)		**1,37 (0,94; 1,80)**	
▪ Występujące AF	-1,1 (0,2)		-2,4 (0,1)		**1,37 (0,96; 1,78)**	

AF – migotanie przedsionków; PY – pacjento-lata.

- *Amerena J., „Empagliflozin in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction ≥50%: Results From the EMPEROR-Preserved Clinical Trial”, https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.06.086;*

Jest to doniesienie konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki badania *EMPEROR-Preserved*: analizy w podgrupach z frakcją wyrzutową lewej komory serca LVEF ≥50% oraz w podgrupie z LVEF 41-49%. W ramach analizy doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do badania *EMPEROR-Preserved* rozpatrywano również to doniesienie, jednak nie zostało uwzględnione w raporcie, ponieważ włączono publikację pełnotekstową *Butler 2022b*, prezentującą wyniki oceny wybranych punktów sercowo-naczyniowych i jakości życia w dodatkowych podgrupach wyróżnionych na podstawie wartości LVEF.

Butler 2022b Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker S. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. Eur Heart J 2022; 43(5):416-426

- *Bohm M, Butler J., et al., „Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age", Journal of the American College of Cardiology, 2022, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.040;*

Publikacja włączona do raportu, jako jedna z 14 publikacji pełnotekstowych prezentujących wyniki badania *EMPEROR-Preserved*, zawierająca wyniki dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem wieku. Główne wyniki z tej publikacji zostały zaprezentowane tabelarycznie w rozdziale 13.4 „Główne wyniki badania *EMPEROR-Preserved* z publikacji *Böhm 2022*", Tabela 56.

- *Butler J., Siddiqi T. J., et al., „Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial", European Journal of Heart Failure (2022) 24, 245–248, doi:10.1002/ejhf.2420;*

Publikacja była analizowana w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego i została wykluczona na etapie analizy tytułów i streszczeń jako opracowanie wtórne. Przedstawione w niej informacje są prezentowane z raporcie na podstawie publikacji pierwotnych, prezentujących wyniki badania *EMPEROR-Preserved*. Dane dotyczące zmian wyniku kwestionariusza KCCQ zawiera włączona do raportu publikacja *Butler 2022a* a dane dotyczące zmniejszenia nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA zawiera włączona do raportu publikacja *Packer 2021a*. Na podstawie tej publikacji przedstawiono również informacje o tym, że istotne statystycznie wydłużenie czasu do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego w grupie EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC zostało osiągnięte w 18 dniu od randomizacji i utrzymane do końca leczenia w ramach badania.

Butler 2022a	Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker S. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation 2022; 145(3):184-193
Packer 2021a	Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker S. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation 2021; 144(16):1284-1294

- *Kim S., Kim B., et al., „Effects of Empagliflozin on Diuretics Reduction in Outpatient Heart Failure Patients', Int J Heart Fail. 2022 Oct;4(4):183-192, https://doi.org/10.36628/ijhf.2022.0009;*

Publikacja Kim 2022 nie zawiera poszukiwanych w raporcie punktów końcowych. Jednak w ramach dodatkowych dowodów naukowych poniżej zaprezentowano wyniki tego badania.

We wspomnianej publikacji przedstawiono wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego, jednoośrodkowego badania. Badacze przeanalizowali rejestry medyczne 612 pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg/dziennie) po raz pierwszy, jednocześnie stosujących diuretyki (leki moczopędne), w okresie pomiędzy styczniem 2019 a grudniem 2021 w szpitalu klinicznym *Kosin University Gospel Hospital* w Republice Korei. Z badania wykluczano pacjentów niestosujących empagliflozyny przez przynajmniej 6 miesięcy, pacjentów niespełniających kryteriów niewydolności serca (HF), osób które nigdy nie miały wykonanej echokardiografii (n=9), ani testu NT-proBNP, oraz pacjentów z wynikiem <125 pg/dl (n=347). Dwóch kardiologów analizowało wyniki badania ECHO i oceniało obecność lub brak nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych serca. Badano zmiany rodzaju i dawki leków

moczopędnych u osób stosujących empagliflozynę przez ponad 6 miesięcy. Dwóch kardiologów dokonało retrospektywnego przeglądu danych w celu oceny, czy dawka diuretyku została wyraźnie zmniejszona lub zwiększona od rozpoczęcia podawania empagliflozyny. Jeśli w okresie obserwacji zmniejszono lub odstawiono dawkę diuretyku, klasyfikowano ją do grupy „zmniejszonej dawki", a jeśli dawkę diuretyku zwiększono lub dodano inny rodzaj diuretyku, została sklasyfikowana jako grupa „zwiększonej dawki". Jeśli w okresie obserwacji nie nastąpiła zmiana rodzaju i dawki diuretyków, klasyfikowano je do grupy „ta sama dawka", a jeśli rodzaj diuretyku zmieniono na inną klasę diuretyków bez definitywnej zmiany dawki, określano to jako „przełączona grupa diuretyków". Dane demograficzne i dotyczące chorób współistniejących uzyskano z dokumentacji medycznej.

Do badania włączono 251 pacjentów, w tym 217 z HFpEF (LVEF ≥50%) i 34 z HFrER (LVEF <50%). Tylko chorzy z HFpEF stanowili populacje docelową raportu, więc przedstawiono wyniki tylko dla takiej grupy pacjentów.

Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z HFpEF (przedstawiono średnie wartości i SD).

N		Choroby towarzyszące	Parametry laboratoryjne	Lecenie towarzyszące	Diuretyki
217	▪ Wiek [lata]: 70,0 (10,4) ▪ Liczba kobiet: 116 (53,5%) ▪ Wzrost [cm]: 161,6 (9,1) ▪ Masa ciała [kg]: 66,8 (12,2) ▪ Tętno [uderzeń/min]: 71,5 (13,0) ▪ SBP/DBP [mmHg]: 116,9 (18,5) / 66,4 (10,8)	▪ Nadciśnienie tętnicze: 178 (82,0%) ▪ Cukrzyca: 200 (92,2%) ▪ Choroba wieńcowa: 60 (27,6%) ▪ Przebyty udar mózgu: 8 (3,7%) ▪ CKD: 27 (12,4%) ▪ Migotanie przedsionków: 168 (77,4%)	▪ HbA1c [%]: 6,1 (0,9) ▪ Cr w surowicy [mg/dl]: 0,9 (0,9) ▪ eGFR [ml/min/1,73 m^2]: 76,4 (24,9) ▪ K^+ w surowicy [mg/dl]: 4,3 (0,4) ▪ NT-proBNP (pg/ml): 1101,4 ([673,7)	▪ Beta-bloker: 191 (88,0%) ▪ ACEi/ARB: 151 (69,8%) ▪ sakubitryl/walsartan: 45 (20,7%) ▪ CCB: 133 (61,3%) ▪ Statyna: 211 (97,2%)	▪ Furosemid (sam): 49 (22,6%) ▪ Spironolakton (sam): 48 (22,1%) ▪ Hydrochlorotiazyd (sam): 80 (36,9%) ▪ Furosemid i spironolakton: 22 (10,1%) ▪ Spironolakton i hydrochlorotiazyd: 10 (4,6%) ▪ Inne^: 9 (4,2%)

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensyny; CCB –bloker kanału wapniowego; Inne: sam acetazolamid, sam torsemid lub kombinacja zawierająca jeden z 2 leków.

Wyjściowa charakterystyka parametrów echokardiograficznych.

LVEF (%)	LVEDD [mm]	IVSd [mm]	PWd [mm]	LAd [mm]	LVMI [g/m^2]	MR ≥2 st.	TR ≥2 st.
62,7 (5,3)	47,9 (5,9)	11,1 (2,4)	9,9 (1,5)	43,6 (8,1)	106,8 (28,1)	39 (18,0%)	44 (20,3%)

Diuretyki stosowane w momencie rozpoczęcia stosowania empagliflozyny u chorych z HFpEF (N=217).

Furosemid (sam)	Spironolakton (sam)	Tiazyd (sam)	Furosemid i spironolakton	Spironolakton I tiazyd	Inne
49 (22,6%)	48 (22,1%)	80 (36,9%)	22 (10,1%)	10 (4,6%)	9 (4,2%)

Zmiana dawki diuretyków po leczeniu empagliflozyną w populacji HFpEF (N=217).

Zwiększona dawka	Dawka niezmieniona	Zmiana diuretyku	Zmniejszona dawka
12,9%	44,7%	19,8%	22,6%

W trakcie okresu obserwacji najwięcej pacjentów pozostało przy niezmienionej dawce diuretyki (44,7%), podobny odsetek miał zmniejszoną dawkę diuretyki lub zmieniony na inny diuretyk (odpowiednio 226% i 19,8%), a u 12,9% pacjentów dawka diuretyki została zwiększona.

Ogółem, na podstawie wyników tego badania można wnioskować o korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w leczeniu ambulatoryjnych pacjentów z HF. Jednak autorzy sugerują potrzebę prowadzenia dalszych badań, zwłaszcza dużych prospektywnych prób.

- *Slomski A., „Empagliflozin Improves Quality of Life in HFpEF", JAMA. 2022;327(16):1539. doi:10.1001/jama.2022.4950.*"

Publikacja stanowi krótką notatkę prasową w rozdziale Clinical Trials Update, nie wnoszącą żadnych nowych dowodów naukowych do treści raportu. W notatce wspomniano o korzystnym wpływie empagliflozyny na jakość życia pacjentów. Podano także informację, że w lutym FDA rozszerzyła zgodę do stosowania empagliflozyny (Jardiance) w zmniejszaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji u wszystkich dorosłych z niewydolnością serca, w tym z zachowaną frakcją wyrzutową. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym publikacja została wykluczona na etapie analizy tytułów i streszczeń jako opracowanie wtórne.

Odnośnie uwagi dotyczącej przeglądu systematycznego (**punkt 3 Pisma)**:

> Analitycy AOTMiT wskazali, że „*Przedstawione w analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy kryteria włączenia i wykluczenia badań wtórnych uniemożliwiają włączenie do przeanalizowania meta-analiz (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Kryteria wyłączenia badań pierwotnych wykluczają możliwość włączenia w ramach przeglądu meta-analizy, kryteria włączenia badań wtórnych zaś umożliwiają zawarcie wyłącznie przeglądów systematycznych. Biorąc pod uwagę potencjalną wysoką jakość dowodów w postaci meta-analiz wykonanych na podstawie badań RCT (kategoria IA wg Wytycznych AOTMiT) kryteria włączenia nie powinny wykluczać możliwości włączenia do analiz tego typu dowodów.*"

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Z raportu nie wykluczano dowodów naukowych w postaci metaanaliz. Przegląd systematyczny kończy się syntezą dowodów, która może mieć charakter jakościowy i/lub ilościowy (czyli być metaanalizą wyników). Natomiast metaanaliza badań bez wcześniejszego przeglądu systematycznego (z systematycznym doborem dowodów naukowych) jest niewiarygodna. W kryteriach włączenia i wykluczenia badań wtórnych zawarto informacje o włączaniu do analizy przeglądów systematycznych. które zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg AOTMiT mogą zawierać metaanalizę na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT (IA) lub systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy (IIA), a także przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (IIIA). Raport wykonywany jest zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych, w związku z czym również przegląd systematyczny i selekcja dowodów naukowych odbywa się zgodnie z Wytycznymi. Do raportu włączano zatem przeglądy systematyczne (w tym m.in przeglądy systematyczne badań RCT bez metaanalizy, jak i potencjalnie metaanalizy na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT).

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej **(punkt 4 Pisma)**:

> Analitycy Agencji zaznaczyli, że „*W ramach analizy ekonomicznej (AE) nie uwzględniono faktu, iż zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2022 r. produkty lecznicze zawierające substancje czynne: ramipryl, bisoprolol (bisoprolol fumaras), metoprolol (metoprololi tartras), nebiwolol (nebivololi hydrochloridum, nebivolum), kandesartan (candesartanum cilexetili), losartan (losartan potassium, losartan kalicum), walsartan oraz spironolakton umieszczone zostały w katalogu D Obwieszczenia, zgodnie z którym świadczeniobiorcom, po ukończeniu 75.*

roku życia, przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki zawierające wyżej wymienione substancje czynne (§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia)."

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Pominięcie w analizie kosztów faktu obecności wskazanych substancji czynnych na wykazie 75+ wynikało z następujących przesłanek:

- Obecność leków stosowanych w terapii standardowej w katalogu D Obwieszczenia nie wpływa na łączne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, gdyż cena detaliczna nie ulega zmianie po wprowadzeniu na listę 75+ (następuje jedynie przesunięcie kosztów ze świadczeniobiorcy na płatnika). Ze względu na współpłacenie za produkt leczniczy Jardiance, perspektywa wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy stanowi podstawową perspektywę analizy, w związku z czym pominięcie faktu obecności SoC na wykazie 75+ w żadnym stopniu nie wpływa na główne wyniki analizy (z perspektywy wspólnej).
- W obu porównywanych ramionach modelu (Jardiance + SoC i SoC) stosowano jednakowe leczenie standardowe (jednakowe odsetki stosujących daną substancję czynną oraz to samo dawkowanie), zatem różnice w kosztach SoC wynikały wyłącznie z wydłużenia przeżycia całkowitego i w konsekwencji nieco dłuższego ich stosowania w ramieniu Jardiance. Wyniki analizy podstawowej wskazują, że inkrementalne koszty standardowej farmakoterapii były niewielkie: [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej (co stanowiło zaledwie [redacted] łącznych kosztów inkrementalnych). W skrajnym wariancie zakładającym stosowanie SoC w ramach wykazu 75+ w całym horyzoncie analizy, inkrementalne wydatki płatnika publicznego zwiększyłyby się zatem o [redacted] względem analizy podstawowej, co prowadziłoby do wzrostu współczynnika ICUR zaledwie o [redacted]. Jak zaznaczono w poprzednim punkcie, zmiana ta dotyczyłaby wyłącznie perspektywy płatnika publicznego, gdyż obecność leków na wykazie 75+ nie wpływa na wyniki z perspektywy wspólnej.
- Początkowy wiek pacjentów w modelu ekonomicznym wynosił 71,9 roku, tj. był niższy niż 75 lat. Uwzględnienie stosowania SoC w ramach wykazu 75+ byłoby zatem zasadne dopiero w czwartym roku modelu, co dodatkowo zmniejszałoby wpływ ww. parametru na wyniki analizy.

Odnośnie uwagi dotyczącej analiz **(punkt 5 Pisma)**:

Analitycy Agencji stwierdzili, że „*Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności nazwisk ekspertów proszonych przez wnioskodawcę o opinię w zakresie oszacowania populacji docelowej. (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).*"

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia: o opinię w zakresie oszacowania populacji docelowej zwrócono się do:

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]
4. [redacted]
5. [redacted]
6. [redacted]
7. [redacted]

Odnośnie uwagi:

> Analitycy AOTMiT wskazali, że „*W ramach analizy problemu decyzyjnego podano, iż jedną ze składowych SoC jest iwabradyna. W opinii Agencji niejasne jest, czy iwabradyna jest terapią standardową, do której dodana będzie empagliflozyny, czy może być terapią zastąpioną przez produkt Jardiance. Proszę o uzasadnienie przyjętego podejścia. Jednoznaczne wyjaśnienie powyższej jest niezbędne dla poprawnej oceny wyboru komparatora.*"

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie problemu decyzyjnego sprecyzowano, że 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 (stosowanego w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny). Ponieważ w przypadku chorych na HFpEF niewydolność serca jest konsekwencją chorób współistniejących, które wymagają specyficznego leczenia, w ramach ogólnie pojętego SoC (obejmującego także leczenie chorób współistniejących) niewielka cześć chorych może stosować iwabradynę, której nie będzie zastępował produkt Jardiance (Jardiance będzie dodany do tej terapii).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych z HFpEF konieczna jest optymalna terapia chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka (*ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022*). 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 kontroli objawów u chorych z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków (*ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022*). 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*). Zalecenia dla chorych z HFmrEF są zbliżone 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 (*AHA-ACC-HFSA 2022*).

Należy więc przyjąć, że leczenie SoC to leczenie stanowiące kontynuację dotychczas stosowanego optymalnego leczenia standardowego, prowadzone zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, a więc obejmujące włączenie leków kontrolujących objawy choroby opisanych powyżej (przede wszystkim beta-blokerów, MRA, ACEI, ARB, ARNI - przy czym rekomendowane w wytycznych i stosowane w badaniu *EMPEROR-Preserved* ARNI nie były refundowane w momencie tworzenia analiz) oraz optymalną terapię chorób współistniejących.

Zarówno w analizie problemu decyzyjnego, jak i w analizie ekonomicznej przedstawiono ponadto udział poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC u chorych z badania *EMPEROR-Preserved,* przy czym w analizie problemu decyzyjnego dane źródłowe pochodziły z publikacji do badania (*Anker 2021*), natomiast w analizie ekonomicznej zostały wzbogacone o szczegółowe dane od Wnioskodawcy, dostarczone wraz z modelem farmakoekonomicznym. Z tego względu wśród terapii wskazywanych jako SoC w analizie ekonomicznej została wymieniona dodatkowo iwabradyna (stosowana u niskiego odsetka pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved*, 1,2%). Lek ten jest finansowany ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna, w zakresie wskazań: przewlekła niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Terapia iwabradyną nie jest jednak przedstawiana w nowszych wytycznych klinicznych jako rekomendowana dla ocenianych populacji. Przykładowo wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) i *Heart Failure Association* (HFA) wskazują, że brak jest odpowiednich danych, by zalecić stosowanie iwabradyny w leczeniu HFmrEF (*ESC-HFA 2021*), a wytyczne *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) i *Heart Failure Society of America* (HFSA) wymieniają ją jedynie jako postępowanie zalecane u części pacjentów z HFrEF. Z tego względu iwabradyna nie została uwzględniona w opisie zawartym w rozdziale 2.10 (2.10 Finansowanie leczenia PNS w Polsce), w którym przedstawiono *„wszystkie leki zalecane jako postępowanie standardowe*". W następstwie tego nie była też wymieniona w rozdziałach 11.1 i 11.2 analizy problemu decyzyjnego. Z kolei w analizie ekonomicznej opis leczenia standardowego oparto na opisie postępowania z pacjentami z niewydolnością serca przedstawiony w Internie Szczeklika (*Szczeklik 2022*).

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, Nnacheta 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.
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.
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.
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika 2022. [Red.Prow.] Piotr Gajewski. Kraków. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2022.

Odnosząc się do prośby:

- *Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie w analizie badań, dotyczących wnioskowanej populacji, opublikowanych po dacie złożenia wniosku:*
    - *Anker S. D., Butler J., et al., „Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved", Nature Medicine Volume 28 December 2022 2512–2520, https://doi.org/10.1038/s41591-022-02041-5;*
    - *Bohm M., Anker S., et al., „Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR Preserved trial", European Heart Journal (2022) 00, 1–12, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac693*

proszę przyjąć następujące stanowisko:

Wychodząc naprzeciw prośbie Agencji poniżej przedstawiamy wyniki dodatkowych analiz do badania *EMPEROR Preserved*, opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

W publikacji *Anker 2022* przedstawiono wyniki badania *EMPEROR Preserved* w podgrupach wyróżnionych w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przedstawiono wyniki w podziale na następujące podgrupy: zachowaną (LVEF ≥50%; EMPA N = 2002, PBO N = 2003) lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF 41-49%; (EMPA N = 995, PBO N = 988). W raporcie uwzględniono publikację *Butler 2022b* zawierającej wyniki oceny wybranych punktów sercowo-naczyniowych i jakości życia w dodatkowych podgrupach wyróżnionych na podstawie LVEF – z publikacji

tej w raporcie przedstawiono wyniki w podgrupach, które odnoszą się do pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved* (z wyjściową wartością LVEF ≥45% do <55%, ≥55% do <65% i ≥65%). W publikacji opublikowanej po dacie złożenia wniosku przedstawiono wyniki w nieco inaczej wyodrębnionych podgrupach, w związku z czym wyniki te zaprezentowano poniżej.

Punkt końcowy, podgrupa	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	
	n/N	Częstość /100 PY	n/N	Częstość /100 PY		
Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy)						
LVEF 41–49%	145/995	7,2	193/988	10,0	0,71 (0,57; 0,88); p = 0,002	Interakcja p = 0,27
LVEF ≥50%	270/2002	6,7	318/2003	8,0	0,83 (0,71; 0,98); p = 0,024	
▪ LVEF ≥50 do <55%	76/504	7,5	97/545	9,0	0,86 (0,64; 1,17)	Interakcja p = 0,91
▪ LVEF ≥55 to <60%	62/524	5,9	76/485	7,9	0,74 (0,53; 1,04)	
▪ LVEF ≥60 to <65%	72/546	6,5	85/536	8,0	0,80 (0,58; 1,10)	
▪ LVEF ≥65 to <70%	41/263	8,1	32/283	5,8	1,34 (0,84; 2,12)	
▪ LVEF ≥70%	19/165	5,6	28/154	9,4	0,57 (0,32; 1,02)	
Czas do pierwszej kwalifikowanej (ang. *adjudicated*) hospitalizacji z powodu HF						
LVEF 41–49%	77/995	3,8	126/988	6,5	0,58 (0,44; 0,77); p < 0,001	Interakcja p = 0,093
LVEF ≥50%	182/2002	4,5	226/2003	5,7	0,78 (0,64; 0,95); p = 0,013	
▪ LVEF ≥50 do <55%	44/504	4,3	63/545	5,8	0,78 (0,53; 1,15)	Interakcja p = 0,51
▪ LVEF ≥55 to <60%	43/524	4,1	59/485	6,1	0,64 (0,43; 0,95)	
▪ LVEF ≥60 to <65%	47/546	4,3	59/536	5,6	0,75 (0,51; 1,09)	
▪ LVEF ≥65 to <70%	33/263	6,5	22/283	4,0	1,55 (0,90; 2,65)	
▪ LVEF ≥70%	15/165	4,4	23/154	7,8	0,55 (0,29; 1,06)	
Zgon z przyczyny CV						
LVEF 41–49%	93/995	4,4	100/988	4,7	0,92 (0,69; 1,22); p = 0,54	Interakcja p = 0,88
LVEF ≥50%	126/2002	3,0	144/2003	3,4	0,89 (0,70; 1,13); p = 0,34	
▪ LVEF ≥50 do <55%	38/504	3,6	53/545	4,5	0,82 (0,54; 1,25)	Interakcja p = 0,75
▪ LVEF ≥55 to <60%	28/524	2,5	32/485	3,1	0,85 (0,51; 1,41)	
▪ LVEF ≥60 to <65%	37/546	3,2	33/536	2,9	1,15 (0,72; 1,84)	
▪ LVEF ≥65 to <70%	15/263	2,7	16/283	2,7	0,92 (0,46; 1,87)	
▪ LVEF ≥70%	8/165	2,2	10/154	3,1	0,66 (0,26; 1,68)	
Zgon bez względu na przyczynę						
LVEF 41–49%	163/995	7,7	167/988	8,0	0,96 (0,78; 1,19); p = 0,72	Interakcja p = 0,68
LVEF ≥50%	259/2002	6,1	260/2003	6,1	1,02 (0,86; 1,21); p = 0,84	
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF)						
LVEF 41–49%	122	5,8	209	10,1	0,57 (0,42; 0,79); p < 0,001	Interakcja p = 0,060
LVEF ≥50%	285	6,8	332	7,9	0,83 (0,66; 1,04); p = 0,11	

Punkt końcowy, podgrupa	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	
	n/N	Częstość /100 PY	n/N	Częstość /100 PY		
▪ LVEF ≥50 do <55%	58/504	bd.	91/545	bd.	0,70 (0,45; 1,09)	Interakcja p = 0,29
▪ LVEF ≥55 to <60%	71/524	bd.	91/485	bd.	0,62 (0,40; 0,96)	
▪ LVEF ≥60 to <65%	69/546	bd.	70/536	bd.	1,04 (0,67; 1,63)	
▪ LVEF ≥65 to <70%	64/263	bd.	37/283	bd.	1,81 (1,02; 3,21)	
▪ LVEF ≥70%	23/165	bd.	43/154	bd.	0,41 (0,20; 0,86)	

W podgrupie pacjentów z LVEF ≥50% zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy) raportowano u 13,5% pacjentów z grupy empagliflozyny i 15,9% z grupy placebo. Leczenie empagliflozyną skutkowało istotną statystycznie, 17% redukcją ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego względem placebo, HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98); p = 0,024. Kiedy rozpatrywano składowe tego złożonego punktu końcowego, dla leczenia empagliflozyną względem placebo wykazano istotną statystycznie redukcję pierwszej hospitalizacji z powodu HF (o 22%, p = 0,013). Dla oceny zgonów z przyczyn CV, zgonów bez względu na przyczynę oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wyniki liczbowo również wskazywały na korzyść empagliflozyny, jednak nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

W podgrupie pacjentów z LVEF 41-49% leczenie empagliflozyną istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 29%, HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,88); p = 0,002. Wyniki istotne statystycznie uzyskano również dla oceny składowych twego złożonego punktu końcowego – pierwszej hospitalizacji z powodu HF (o 42%, p < 0,001) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja o 43%, p < 0,001).

Oszacowana liczba pacjentów, którym należy podawać empagliflozynę zamiast placebo, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku pierwszej hospitalizacji z powodu HF w okresie 2,15 lat leczenia (*number needed to treat*) wyniosła 44 (95% CI: 24; 248) and 20 (95% CI: 13; 40) odpowiednio w podgrupach LVEF≥50% i LVEF 41–49%, a ogółem dla hospitalizacje z powodu niewydolności serca – odpowiednio 38 (95% CI: 15; 68) w podgrupie LVEF ≥50% i 9 (95% CI: 6; 25) w podgrupie LVEF 41–49%.

Punkt końcowy, podgrupa		EMPA+SoC	placebo+SoC	MD (95% CI); p	
		Średnia zmiana	Średnia zmiana		
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok]					
LVEF 41–49%		bd.	bd.	1,61 (1,09; 2,13); p < 0,0001	
LVEF ≥50%		bd.	bd.	1,24 (0,87; 1,61); p < 0,0001	
▪ LVEF ≥50 do <55%		-1,14	-2,49	1,35 (0,63; 2,07)	Interakcja p = 0,38
▪ LVEF ≥55 to <60%		-1,32	-2,87	1,56 (0,82; 2,30)	
▪ LVEF ≥60 to <65%		-1,57	-2,65	1,07 (0,37; 1,78)	
▪ LVEF ≥65 to <70%		-1,25	-2,26	1,02 (0,01; 2,02)	
▪ LVEF ≥70%		-1,82	-2,86	1,04 (-0,21; 2,29)	
Średnia zmiana KCCQ-CSS [wynik kliniczny]					
LVEF 41–49%	Tydzień 12	N = 943	N = 909	0,54 (-0,70; 1,78); p = 0,39	
	Tydzień 32	N = 867	N = 842	1,21 (-0,19; 2,62); p = 0,090	
	Tydzień 52	N = 801	N = 795	1,56 (0,05; 3,06); p = 0,043	
LVEF ≥50%	Tydzień 12	N = 1903	N = 1908	1,27 (0,40; 2,14); p = 0,004	
	Tydzień 32	N = 1749	N = 1734	1,24 (0,26; 2,22); p = 0,013	
	Tydzień 52	N = 1672	N = 1662	1,46 (0,42; 2,51); p = 0,006	

Punkt końcowy, podgrupa		EMPA+SoC	placebo+SoC	MD (95% CI); p
		Średnia zmiana	Średnia zmiana	
Średnia zmiana KCCQ-TSS [całkowity wynik w skalach objawów]				
LVEF 41–49%	Tydzień 12	N = 943	N = 909	1,24 (-0,14; 2,62); p = 0,078
	Tydzień 32	N = 867	N = 842	1,33 (-0,20; 2,85); p = 0,088
	Tydzień 52	N = 801	N = 795	1,91 (0,29; 3,53); p = 0,021
LVEF ≥50%	Tydzień 12	N = 1903	N = 1908	2,01 (1,05; 2,98); p < 0,001
	Tydzień 32	N = 1749	N = 1734	1,60 (0,54; 2,67); p = 0,003
	Tydzień 52	N = 1672	N = 1662	2,14 (1,02; 3,26); p < 0,001
Średnia zmiana KCCQ-OSS [wynik całkowity]				
LVEF 41–49%	Tydzień 12	N = 943	N = 909	0,13 (-1,10; 1,36); p = 0,84
	Tydzień 32	N = 867	N = 842	1,13 (-0,24; 2,51); p = 0,11
	Tydzień 52	N = 801	N = 795	1,55 (0,08; 3,03); p = 0,039
LVEF ≥50%	Tydzień 12	N = 1903	N = 1908	1,57 (0,71; 2,43); p < 0,001
	Tydzień 32	N = 1749	N = 1734	1,72 (0,76; 2,68); p < 0,001
	Tydzień 52	N = 1672	N = 1662	1,63 (0,60; 2,65); p = 0,002
Uzyskanie lepszej kategorii NYHA w 52 tygodniu				
LVEF ≥50%	Tydzień 52	bd.	bd.	OR = 1,32 (1,10; 1,56); p = 0,0033
Uzyskanie gorszej kategorii NYHA w 52 tygodniu				
LVEF ≥50%	Tydzień 52	bd.	bd.	OR = 0,74 (0,54; 1,01); p = 0,0606

Leczenie empagliflozyną istotnie statystycznie spowalniało spadek wartości eGFR względem placebo, zarówno u chorych z LVEF ≥50% jak i LVEF 41–49% (wielkość efektu podobna w obu podgrupach).

W populacji ogólnej badania *EMPEROR Preserved* wykazano istotną statystycznie poprawę średniego wyniku KCCQ-CSS w poszczególnych tygodniach w stosunku do wartości początkowej. Efekt ten był zgodny u pacjentów w wyróżnionych powyżej podgrupach, LVEF ≥50% jak i LVEF 41–49%.

Również w przypadku oceny niewydolności serca wg NYHA w 52 tygodniu w podgrupie LVEF ≥50% wykazano istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania podczas wizyty niższej (lepszej) oceny w klasie NYHA w grupie empagliflozyny w porównaniu do placebo (o 34% większa szansa, p < 0,001), istotne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania lepszej kategorii NYHA (o 32%, p = 0,0033) i liczbowo większe zmniejszenie szansy uzyskania gorszej kategorii NYHA (o 26%, p = 0,0606).

Ogółem, w analizie wykazano, że empagliflozyna istotnie redukuje ryzyko zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z LVEF ≥50% (względna redukcja vs placebo o 17%). Efekt leczenia okazał się jednak mniej wyraźny w porównaniu z pacjentami z LVEF 41–49% (względna redukcja, 29%). Leczenie empagliflozyną wpływało również na poprawę jakości życia oraz wpływa korzystnie na poprawę niewydolności serca wg NYHA.

W publikacji *Böhm 2023* przedstawiono wyniki badania *EMPEROR Preserved* w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego ciśnienia skurczowego krwi – wyróżniono następujące progi SBP (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi): <110 mmHg (EMPA N = 228, PBO N = 227), 110-130 mmHg (EMPA N = 1213, PBO N = 1202) i >130 mmHg (EMPA N = 1556, PBO N = 1562). W raporcie uwzględniono doniesienie konferencyjne *Nicholls 2022*, w którym przedstawiono wstępne i szczątkowe dane dotyczące analizy w takich podgrupach – liczby pacjentów w danych podgrupach oraz wartości p dla interakcji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		p dla porównania pomiędzy grupami
	n (%)	Częstość /100 PY	n (%)	Częstość /100 PY	
Podgrupa w wyjściowym ciśnieniem SBP <110 mmHg					
	N = 228		N = 227		
AEs ogółem	211 (92,5%)	239,82	201 (88,5%)	194,75	p = 0,16
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	39 (17,1%)	9,49	51 (22,5%)	12,31	p = 0,23
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
Ostra niewydolność nerek	27 (11,8%)	7,11	31 (13,7%)	7,93	p = 0,74
Odwodnienie	43 (18,9%)	11,77	34 (15,0%)	8,77	p = 0,25
Niedociśnienie	37 (16,2%)	9,96	31 (13,7%)	7,97	p = 0,37
Objawowe niedociśnienie	26 (11,4%)	6,81	19 (8,4%)	4,78	p = 0,20
Podgrupa w wyjściowym ciśnieniem SBP 110-130 mmHg					
	N = 1213		N = 1202		
AEs ogółem	1047 (86,3%)	133,24	1031 (85,8%)	142,47	p = 0,68
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	233 (19,2%)	10,29	187 (15,6%)	8,20	p = 0,02
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
Ostra niewydolność nerek	146 (12,0%)	6,84	155 (12,9%)	7,21	p = 0,50
Odwodnienie	154 (12,7%)	7,35	127 (10,6%)	5,91	p = 0,10
Niedociśnienie	136 (11,2%)	6,43	113 (9,4%)	5,22	p = 0,15
Objawowe niedociśnienie	85 (7,0%)	3,89	67 (5,6%)	3,03	p = 0,15
Podgrupa w wyjściowym ciśnieniem SBP >130 mmHg					
	N = 1555		N = 1560		
AEs ogółem	1316 (84,6%)	128,21	1353 (86,7%)	147,92	p = 0,10
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	299 (19,2%)	10,20	313 (20,1%)	10,83	p = 0,57
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
Ostra niewydolność nerek	190 (12,2%)	6,86	198 (12,7%)	7,21	p = 0,60
Odwodnienie	159 (10,2%)	5,70	125 (8,0%)	4,50	p = 0,03
Niedociśnienie	138 (8,9%)	4,92	113 (7,2%)	4,04	p = 0,09
Objawowe niedociśnienie	86 (5,5%)	3,01	70 (4,5%)	2,46	p = 0,18

Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była niższa w grupie empagliflozyny w porównaniu do grupy placebo we wszystkich podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego SBP. Częstość występowania ostrej niewydolności nerek była ogólnie niska, również niższa w grupie empagliflozyny niż placebo. Częstość występowania odwodnienia, niedociśnienia i objawowego niedociśnienia była większa przy niższym SBP [<110 mmHg] i liczbowo wyższa w grupie empagliflozyny niż w grupie placebo. Niemniej jednak częstość występowania tych zdarzeń była niska (w przypadku odwodnienia 8,77/100 pacjento-lat dla placebo w porównaniu z 11,77/100 pacjento-lat w przypadku empagliflozyny, niedociśnienie 7,97/100 pacjento-lat vs 9,96/100 pacjento-lat dla placebo vs empagliflozyna). Wskaźniki były niższe przy wyższym SBP [>130 mmHg] (odwodnienie: 4,5/100 pacjento-lat dla placebo w porównaniu z 5,7/100 pacjento-lat w

grupie empagliflozyny, niedociśnienie 4,04/100 pacjento-lat vs 4,92/100 pacjento-lat dla placebo vs empagliflozyna).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy skuteczności.

Punkt końcowy, podgrupa	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)
	n (%)	Częstość /100 PY	n (%)	Częstość /100 PY	
Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy)					
SBP <110 mmHg	35 (15,4%)	7,91	50 (22,0%)	11,59	0,67 (0,43; 1,03)
SBP 110-130 mmHg	159 (13,1%)	6,52	193 (16,1%)	8,26	0,78 (0,63; 0,96)
SBP >130 mmHg	221 (14,2%)	6,99	268 (17,2%)	8,58	0,82 (0,68; 0,98)
Landmark analysis					
Model Standardowy					0,80 (0,70; 0,92); p = 0,0014
Model Standardowy plus wyjściowe SBP (3 kategorie)					0,80 (0,70; 0,92); p = 0,0015
Model Standardowy plus wyjściowe SBP (3 kategorie) i SBP w 4. tyg. (3 kategorie)					0,80 (0,70; 0,92); p = 0,0016
Model Standardowy plus wyjściowe SBP (3 kategorie) i SBP w 4. tyg. (3 kategorie) + średnia aktualizowana w czasie (*time-updated mean*)					0,80 (0,70; 0,92); p = 0,0016
Czas do pierwszej kwalifikowanej (ang. *adjudicated*) hospitalizacji z powodu HF					
SBP <110 mmHg	27 (11,8%)	6,10	30 (13,2%)	6,95	0,85 (0,50; 1,43)
SBP 110-130 mmHg	98 (8,1%)	4,02	146 (12,1%)	6,25	0,63 (0,49; 0,81))
SBP >130 mmHg	134 (8,6%)	4,24	176 (11,3%)	5,64	0,75 (0,60; 0,94)
Landmark analysis					
Model Standardowy					0,72 (0,61; 0,85); p = 0,0001
Model Standardowy plus wyjściowe SBP (3 kategorie)					0,72 (0,61; 0,85); p = 0,0001
Model Standardowy plus wyjściowe SBP (3 kategorie) i SBP w 4. tyg. (3 kategorie)					0,72 (0,61; 0,86); p = 0,0002
Model Standardowy plus wyjściowe SBP (3 kategorie) i SBP w 4. tyg. (3 kategorie) + średnia aktualizowana w czasie (*time-updated mean*)					0,72 (0,61; 0,86); p = 0,0002

Ocena związku wyjściowego SBP z ciężkością niewydolności serca była wykonywana poprzez obliczenie częstości występowania głównych punktów końcowych u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość (w przeliczeniu na 100 pacjento-lat) zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy) wzrosła z 8,58 u pacjentów z SBP >130 mmHg i 8,26 u pacjentów z SBP 110-130 mmHg do 11,59 u pacjentów z SBP <110 mmHg (p = 0,12 >130 mmHg vs <110 mmHg, p = 0,08 110-130 mmHg dla porównań całkowitej różnicy w częstości zdarzeń). Częstość zgonu w przyczyn CV była wyższa u pacjentów z SBP <110 mmHg (6,61 [95% CI: 4,49; 9,13]) w porównaniu z 3,04 (2,40; 3,75) u pacjentów z SBP 110-130 mmHg (p < 0,0001) i 4,01 (3,36; 4,71) u pacjentów z SVBP >130 mmHg (p = 0,008). Częstość zgonów bez względu na przyczynę wyniosła 8,53 (6,09; 11,37) u pacjentów z SBP <110 mmHg w porównaniu z 5,81 (4,91; 6,78) u pacjentów z SBP 110-130 mmHg (p = 0,013) i 7,07 (6,20; 8,00) u pacjentów z SBP >130 mmHg (p = 0,017).

Zaobserwowano redukcję częstości pierwszorzędowego punktu końcowego we wszystkich analizowanych podgrupach SBP, ale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami (nieistotna interakcja między trzema wyjściowymi grupami SBP, p dla interakcji = 0,69). Podobnie, nie

zaobserwowano istotnych różnic między grupami w przypadku oceny czasu do pierwszego kwalifikowanego HHF (nieistotna interakcja między trzema wyjściowymi grupami SBP, p dla interakcji = 0,46). Efekt empagliflozyny nie różnił się również w przypadku zgonu w przyczyn CV (p dla interakcji między trzema wyjściowymi grupami SBP = 0,29) i zgonu bez względu na przyczynę (p dla interakcji = 0,84).

W analizie „*landmark analysis*" oceniono wpływ leczenia empagliflozyną w modelu standardowym i uwzględniając wyjściowe SBP, dodatkowo SBP po 4 tygodniach i zaktualizowane w czasie średnie SBP. We wszystkich modelach HR wynosił 0,80 (p = 0,0014–0,0016) dla pierwszorzędowego punktu końcowego i HR 0,72–0,73 (p = 0,0001–0,0002) dla pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Punkt końcowy, podgrupa	EMPA+SoC			placebo+SoC			MD (95% CI)
	N	Średnia (SE)	dopasowana Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	dopasowana Średnia (SE)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok]							
SBP <110 mmHg							0,506 (-0,608; 1,623)
SBP 110-130 mmHg							1,586 (1,118; 2,054)
SBP >130 mmHg							1,315 (0,901; 1,73)
Średnia zmiana wartości SBP [mmHg]							
Cukrzyca wyjściowo obecna	1200	132,2 (0,6)	132,1 (0,5)	1201	133,3 (0,5)	133,2 (0,5)	-1,1 (-2,3; 0,2); p = 0,09
Wyjściowo brak cukrzycy	1301	128,3 (0,5)	128,1 (0,4)	1275	129,7 (0,5)	129,4 (0,4)	-1,3 (-2,5; -0,1); p = 0,04
LVEF <50%	803	129,1 (0,7)	128,7 (0,6)	801	130,7 (0,6)	130,4 (0,6)	-1,7 (-3,2; -0,1); p = 0,03
LVEF ≥50%	1698	130,7 (0,4)	130,7 (0,4)	1675	131,8 (0,5)	131,7 (0,4)	-1,0 (-2,0; 0,1); p = 0,07
Średnia zmiana wartości DBP [mmHg]							
Cukrzyca wyjściowo obecna	1200	74,6 (0,3)	74,6 (0,3)	1201	75,2 (0,3)	75,2 (0,3)	-0,6 (-1,4; 0,2); p = 0,13
Wyjściowo brak cukrzycy	1301	75,1 (0,3)	75,0 (0,3)	1275	75,0 (0,3)	74,9 (0,3)	0,2 (-0,6; 0,9); p = 0,64
LVEF <50%	803	75,4 (0,4)	75,4 (0,3)	801	76,5 (0,4)	76,2 (0,3)	-0,8 (-1,7; 0,2); p = 0,12
LVEF ≥50%	1698	74,6 (0,3)	74,5 (0,2)	1675	74,4 (0,3)	74,4 (0,2)	0,1 (-0,6; 0,7); p = 0,85

Empagliflozyna zmniejszała wartość eGFR bardziej niż placebo we wszystkich analizowanych podgrupach SBP (istotna interakcja między trzema wyjściowymi grupami SBP, p dla interakcji < 0,0001).

Skorygowane spadki SBP i DBP w grupie empagliflozyny względem placebo były niewielkie (spadek o 2–4 mmHg) i nie różniły się istotnie statystycznie między wyjściowymi podgrupami SBP. Nie wykazano istotnych różnic między grupami empagliflozyny a placebo w średniej różnicy zmian SVBP i DBP w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowej obecności lub braku cukrzycy, a także w podgrupach z początkowym LVEF <50% i ≥50%.

Ogółem, w badaniu *EMPEROR-Preserved* wykazano, że empagliflozyna jest skuteczna i bezpieczna, a początkowa wartość SBP nie ma znaczącego wpływu na efekt leczenia empagliflozyną. Empagliflozynę można stosować bezpiecznie i skutecznie, a ciśnienie krwi nie jest znaczącym moderatorem korzyści ze stosowania leku.

W odpowiedzi na prośby przedstawione w treści dokumentu:

- *„Dodatkowo, w związku z opublikowaniem obwieszczenia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (w dacie późniejszej niż data złożenia wniosku) zwracam się z uprzejmą prośbą o zaktualizowanie cen uwzględnionych w analizach leków."*
- *„Ponadto, w związku z publikacją nowego obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r., w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację analizy ekonomicznej o nowy próg opłacalności (175 926 zł/QALY)."*

proszę przyjąć następujące stanowisko:

Spośród 28 produktów leczniczych uwzględnionych w analizie kosztów, zmiana ceny po aktualizacji obwieszczenia wystąpiła dla 9 produktów (2 zawierających iwabradynę, 1 zawierającego nebiwolol i 6 zawierających spironolakton).

Wpływ uwzględnienia aktualnych (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.12.2022 r.) cen leków na wyniki analiz był nieznaczny - wartości współczynników ICER i ICUR w pierwotnej i zaktualizowanej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Analiza	Wynik	Analiza pierwotna (ceny z obwieszczenia *MZ 22/08/2022*)	Analiza zaktualizowana (ceny z obwieszczenia *MZ 21/12/2022*)
CUA (analiza podstawowa)	ICUR [zł/QALY] – perspektywa płatnika publicznego	z RSS: [redacted] bez RSS: 52 010 zł/QALY	z RSS: [redacted] bez RSS: 52 011 zł/QALY
	ICUR [zł/QALY] – perspektywa wspólna	z RSS: [redacted] bez RSS: 78 210 zł/QALY	z RSS: [redacted] bez RSS: 78 205 zł/QALY
CEA (analiza podstawowa)	ICER [zł/LYG] – perspektywa płatnika publicznego	z RSS: [redacted] bez RSS: 62 689 zł/LYG	z RSS: [redacted] bez RSS: 62 690 zł/LYG
	ICER [zł/LYG] – perspektywa wspólna	z RSS: [redacted] bez RSS: 94 268 zł/LYG	z RSS: [redacted] bez RSS: 94 263 zł/LYG

Po aktualizacji obwieszczenia, wartości ICER/ICUR z perspektywy wspólnej zmniejszyły się o [redacted], natomiast zmiana z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

Inkrementalny wpływ na budżet nie zmienił się po aktualizacji obwieszczenia, gdyż koszty standardowej farmakoterapii nie były różniące w BIA (różnica wydatków na SoC w scenariuszach istniejącym i nowym wynosi 0).

Ceny progowe produktu Jardiance zaktualizowane o nowy próg opłacalności 175 926 zł/QALY (oraz obwieszczenie *MZ 21/12/2022*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Wariant	Cena zbytu netto	Poziom odpłatności	Cena detaliczna[1)]	Cena efektywna po uwzględnieniu RSS	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy
Proponowane warunki refundacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Cena zbytu netto	Poziom odpłatności	Cena detaliczna[1)]	Cena efektywna po uwzględnieniu RSS	Koszt refundacji dla NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy
Perspektywa płatnika publicznego[2)]						
Wariant z uwzględnieniem RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS	nie istnieje	-	nie istnieje	-	nie istnieje	nie istnieje
Perspektywa wspólna						
Wariant z uwzględnieniem RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS	315,80 zł	ryczałt[3)]	374,15 zł	374,15 zł	163,06 zł	211,09 zł

1) Uwzględniająca podatek VAT (5%), marzę hurtową (8%) oraz marżę detaliczną (zgodną z algorytmem przedstawionym w *Ustawa 2011*).
2) W wariancie podstawowym, w którym opakowanie Jardiance®, 28 tab. a 10 mg nie jest podstawą grupy limitowej "251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny" ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego nie istnieją, gdyż obliczone w analizie progowej teoretyczne warunki finansowania leku Jardiance® prowadziłyby do przekroczenia przez koszty refundacji maksymalnej kwoty refundacji określonej w oparciu o zapisy ustawy refundacyjnej (*Ustawa 2011*).
3) Ze względu na przekroczenie przez wysokość dopłaty pacjenta, przy teoretycznym poziomie odpłatności 30% za lek Jardiance®, ustawowego progu wynoszącego 5% z minimalnej kwoty wynagrodzenia, przy obliczonych cenach progowych następuje zmiana poziomu odpłatności dla prezentacji Jardiance®, 28 tab. a 10 mg z odpłatności 30% na odpłatność ryczałtową (*Ustawa 2011*).