



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Jardiance (empagliflozyna)  
we wskazaniu:**

**przewlekła niewydolność serca u dorosłych  
pacjentów z 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 >300 pg/ml oraz  
potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną  
chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub  
przerost lewej komory)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.16.2022

Data ukończenia: 05.04.2023

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB.).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACEi</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane ( ang. adverse events)
<b>AF</b>	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ARB</b>	antagonisty receptora angiotensyny ( ang. angiotensin receptor blockers)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARNI</b>	antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny ( ang. angiotensin receptor neprilysin inhibitors)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BB</b>	Beta-blokery
<b>BNP</b>	Peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type Natriuretic Peptide)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CaReMeUK</b>	Cardio-Renal-Metabolic
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHFS</b>	Canadian Heart Failure Society
<b>CI</b>	przedział ufności ( ang. confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności ( ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności ( ang. cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności ( ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności ( ang.cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>CV</b>	sercowo-naczyniowe ( ang. Cardiovascular)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku ( ang. defined daily dose)
<b>eGFR</b>	zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EMPA</b>	Empagliflozyna
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( ang. Food and Drug Administration)

<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GFR</b>	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ( ang. estimated Glomerular Filtration Rate)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HFA</b>	Canadian Heart Failure Society
<b>HFmrEF</b>	Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with mildly reduced ejection fraction)
<b>HFpEF</b>	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
<b>HFrEF</b>	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ( ang. heart failure with reduced ejection fraction)
<b>HR</b>	iloraz hazardów ( ang.hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych ( ang. health technology assessment)
<b>HRV</b>	zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności ( ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ( ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KCCQ</b>	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricle Ejection Fraction)
<b>MD</b>	różnica średnich ( ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MRA</b>	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego ( ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego ( ang.number needed to treat)
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	iloraz szans ( ang. odds ratio)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PNS</b>	przewlekła niewydolność serca
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RB</b>	korzyść względna ( ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne ( ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy ( ang.standard error)
<b>SGLT2</b>	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	optymalne leczenie standardowe
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( ang.World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. „Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39

4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	54
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	62
6.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>69</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>73</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>74</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>76</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.12.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2136.2022.2.JKR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509

Wnioskowane wskazanie:

*Przewlekła niewydolność 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 >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)*

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

– 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. Dziekońskiego 3,

00-728 Warszawa

Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.12.2022 r., znak PLR.4500.2136.2022.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 22.12.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.01.2023 r., znak OT.4230.16.2022.MC.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.02.2023r. pismem znak OT.4230.16.2022.MC.5 z dnia 27.01.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Analiza ekonomiczna dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.4320.16.2022.MC.5 z dnia 27 stycznia 2023 r.
- Dodatkowe obliczenia Wnioskodawcy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509
<b>Kod ATC</b>	A10BK03 (leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2))
<b>Substancja czynna</b>	Empagliflozyna
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez 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.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment– β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.</p> <p>Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanału ka dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego, 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 napelniania i funkcję rozkurczową.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Przewlekła niewydolność 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 >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	nie dotyczy
<b>Dawkowanie</b>	10 mg empagliflozyny raz na dobę

Oprócz dawki 10 mg leku Jardiance, na rynku dostępna jest jeszcze dawka 25 mg w postaci tabletek powlekanych tak jak wnioskowany lek.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne postaci i wielkości opakowań leku Jardiance (empagliflozyna):

- dawka 10 mg: opakowania: 7 szt., 10 szt., 14 szt., 30 szt., 60 szt., 60 szt., 70 szt., 90 szt. i 100 szt.;
- dawka 25 mg: opakowania: 7 szt., 10 szt., 14 szt., 28 szt., 30 szt., 60 szt., 60 szt., 70 szt., 90 szt. i 100 szt.

Źródło: ChPL Jardiance, strona EMA

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul> <u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs).

Źródło: ChPL Jardiance, strona EMA

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Jardiance był wcześniej oceniany przez Agencję, wcześniejsze wskazania były inne. Dotyczyły one finansowania w ramach refundacji aptecznej.

Produkt leczniczy Jardiance był oceniany w Agencji w zbliżonym do wnioskowanego wskazania w ramach refundacji aptecznej. Stanowisko Rady Przejrzystości uznało za zasadne finansowanie tego leku pod pewnymi warunkami. Natomiast Rekomendacja Prezesa AOTMiT była negatywna, jednak uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych empagliflozyny pod pewnymi warunkami (zlecenie 160/2021 BIP AOTMiT).

Jardiance był oceniany przez Agencję w innym do wnioskowanego wskazaniu w ramach refundacji aptecznej. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania leku Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zlecenie 56/2022 BIP AOTMiT).

Jardiance był oceniany przez Agencję w innym do wnioskowanego wskazaniu w ramach refundacji aptecznej. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania leku Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zlecenie 29/2017 BIP AOTMiT).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF <math>\leq</math> 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej leki przeciwcukrzycowe-flozyny i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto [redacted] i zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego przez zastosowanie instrumentu cappingu lub Price Volume Agreement.\</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Empagliflozyna jest lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi, która w niewyjaśnionym do tej pory w pełni procesie, ma korzystny wpływ na niewydolny mięsień serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność w powszechnym i ważnym problemie zdrowotnym udokumentowana w badaniu naukowym o wysokiej jakości;</li> <li>• Efektywność kosztowa.</li> </ul>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7 z dnia 11 stycznia 2022 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF <math>\leq</math> 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W związku z tym, że istnieją zastrzeżenia, które wpływają na niepewność wyników, w tym m. in. przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących utrzymywania się efektu leczenia, uwzględnienie wyników dotyczącego zgonu pomimo braku różnicy istotnej statystycznie), jak również mediana okresu obserwacji w analizowanym badaniu wyniosła 16 miesięcy, jest to zatem stosunkowo krótki czas dla oceny terapii stosowanej przewlekle.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	obecnie istniejąca grupa limitowa „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne dotyczące niewydolności serca.

Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Jardiance o populację pacjentów z 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 > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

Produkt leczniczy Jardiance ma być dostępny w ramach refundacji aptecznej, z [redacted] poziomem refundacji. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Niewydolność serca (I-50)

#### Definicja

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

#### Przewlekła niewydolność serca

Przewlekłą niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną ( bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu 1 msc.) , pogarszającą się lub niewyrównaną. Postać przewlekła i przemijająca najczęściej dominują wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca).

Niewydolność serca dzieli się na :

- 1) Skurczową i rozkurczową określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory; ostatnio dodatkowo wyróżniono niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową.
- 2) Lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową) w zależności od dominującego zespołu objawów zastoiny w krążeniu małym lub w krążeniu dużym. Postaci te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym.

#### Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF)

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), zwanej też rozkurczową PNS, jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania.

Najczęstsze przyczyny dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF:

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

#### Niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)

Wyróżniona w wytycznych ESC (2016), niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (*ang. heart failure with mid range ejection fraction*, HFmrEF) jest postacią zróżnicowaną. Do tej kategorii zalicza się:

- 1) chorych z dominującą dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją skurczową, wykazujących poza tym wyraźne podobieństwo do chorych z HFpEF,
- 2) chorych uprzednio spełniających kryteria niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) u których wystąpił wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

#### Rokowanie

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA (*ang. New York Heart Association*). Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii)~ wynosi 10% rocznie. W ciągu 5 lat umiera ~ 60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W związku z licznymi chorobami współistniejącymi chorzy z HFpEF są częściej hospitalizowani i częściej umierają z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe.

W HFmrEF śmiertelność jest mniejsza niż w HFrEF i podobna jak w HFpEF.

Czynnikami pogarszającymi rokowanie są (poza podeszłym wiekiem i klasą III-IV NYHA):

- LVEF  $\leq$ 20%,
  - hipotensja,
  - przebyte nagłe zatrzymanie akcji serca,
  - przyśpieszona częstotliwość rytmu serca,
  - złożone komorowe zaburzenia rytmu,
  - szczytowe minutowe zużycie tlenu < 12-14 ml/kg/min,
  - choroba wieńcowa jako przyczyna PNS,
  - mały wskaźnik masy ciała,
  - współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek,
  - niestosowanie  $\beta$ -blokerów,
  - niedokrwistość,
  - niektóre parametry biochemiczne (hiponatremia, wzrost stężenia kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego, BNP, troponin sercowych -bez innych cech OZW, niedobór żelaza, cechy reakcji zapalnej, wykładniki zaburzeń czynności wątroby),
  - zespół QRS,
  - patologiczne załamki Q lub przerost mięśnia lewej komory w EKG,
  - migotanie przedsionków,
  - zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego (HRV),
  - naprzemiennosc załamek T,
  - nadciśnienie płucne,
  - bezdech senny,
  - zespół kruchości,
  - depresja (Szczeklik 2021)
- **Tabela 5 Klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association**

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

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6 Dane epidemiologiczne wskazane przez ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański, MD, FESC</b>				
<b>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF&gt;40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP &gt;300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)</b>	Dokładna liczba chorych z niewydolnością serca i zachowaną funkcją skurczową przy tak przyjętych kryteriach jest trudna do oszacowania wobec braku wiarygodnych danych rejestrowych. Można oprzeć się na następujących obliczeniach: częstość występowania niewydolności serca łącznie w krajach europejskich mieści się w szerokim zakresie od 1.3% Belgia do 4% Niemcy. Około 40-50% przypadków stanowi niewydolność rozkrczowa. Pozytywna wartość prognostyczna pępdydów natriuretycznych wynosi ok 60%, przy czym prób diagnostyczny wyznaczany jest na poziomie niższym niż niniejsze kryteria. Z powyższych danych można wnioskować, że HFpEF z podwyższonym poziomem NTproBNP i zmianami strukturalnymi w sercu powinna stanowić pomiędzy 1/5 a 1/10 populacji chorych z niewydolnością serca. W samym badaniu Emperor-preserved w trakcie screeningu wykluczono około połowy przesiewanych pacjentów Badanie przesiewowe dotyczące częstości występowania niewydolności serca opublikowano tutaj a częstość występowania zaburzeń strukturalnych tutaj.			Groenewegen 2020 <sup>1</sup> Remmelzwaal S 2020 <sup>2</sup> , Anker SD 2021 <sup>3</sup> Lipczyńska M 2012 <sup>4</sup> , Lipczyńska M,2011 <sup>5</sup>
	<b>Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grześk</b>			
	Szacunkowo 496000	Szacunkowo 50000	Szacunkowo 70%	Szacunki własne

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- European Society of Cardiology (ESC) i Canadian Heart Failure Society (HFA) 2021

<sup>1</sup> Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32483830; PMCID: PMC7540043.

<sup>2</sup> Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, van Empel V, Heymans SRB, Beulens JWJ. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction-a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2020 Oct 30;18(1):290. doi: 10.1186/s12916-020-01764-x. PMID: 33121502; PMCID: PMC7599104.)

<sup>3</sup> 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. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.)

<sup>4</sup> Lipczyńska M, Szymański P, Klisiewicz A, Hoffman P. Detection of heart failure at a primary care practice in a small town in Central Poland. Kardiol Pol. 2012;70(10):1003-8. PMID: 23080089.)

<sup>5</sup> Lipczyńska M, Szymański P, Klisiewicz A, Hoffman P. Hand-carried echocardiography in heart failure and heart failure risk population: a community based prospective study. J Am Soc Echocardiogr. 2011 Feb;24(2):125-31. doi: 10.1016/j.echo.2010.10.010. PMID: 21281907.

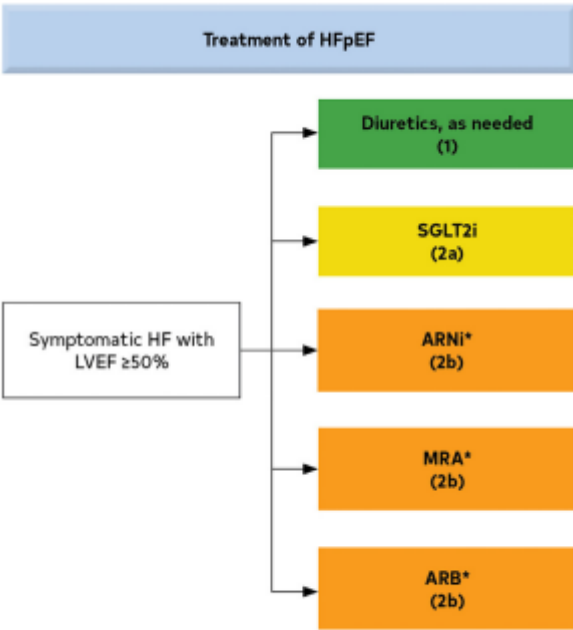
- American College of Cardiology (AHA-ACC-HFSA 2022);
- Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership (CaReMeUK 2021);
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS) (CCS-CHFS 2021);

Wyszukiwanie przeprowadzono w 14.02.2023r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej niewydolności serca**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
PTK 2021 (Polska)	<p>PTK oparło i wykorzystało wytyczne kliniczne ESC (European Society of Cardiology) z 2021 r., dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową</u></p> <p>Podobnie jak w innych kategoriach, w celu leczenia zastojów należy stosować diuretyki. Nie przeprowadzono większych prospektywnych RCT, które dotyczyłyby wyłącznie pacjentów HFmrEF. Pewne dane można uzyskać z analiz podgrup pacjentów w próbach klinicznych dotyczących HFpEF, z których w żadnej nie wykazano korzystnego wpływu badanego leczenia na główny punkt końcowy. Mimo, iż obecnie nie można sformułować silnych zaleceń dotyczących poszczególnych metod leczenia, w wytycznych zamieszczono tabelę z zaleceniami w celu ułatwienia postępowania z pacjentami należącymi do tej kategorii.</p> <p><b>Farmakoterapia do rozważenia u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową</b></p> <table border="1" data-bbox="373 898 979 1379"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa<sup>a</sup></th> <th>Poziom<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFmrEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>ACEI można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [11]</td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>ARB można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [245]</td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Beta-adrenolityk można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [12, 119]</td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>MRA można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [246]</td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [13, 247]</td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych</p> <p>Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptorów angiotensynowego; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonist receptorów mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u></p> <p>Ze względu na brak zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego chorobę leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszanie objawów zastojów za pomocą diuretyków. Preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż w leczeniu nadciśnienia tętniczego przydatne mogą być tiazydy. Zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów oraz zwiększenie aktywności fizycznej może spowodować dalszą poprawę objawów i wydolności fizycznej, a więc należy je rozważać u odpowiednich pacjentów. Należy odnotować, że amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) opowiedziała się za stosowaniem połączenia sakubitrylu i walsartanu oraz spironolaktonu u pacjentów, u których LVEF jest „mniejsza niż prawidłowa”.</p> <p>Te stwierdzenia dotyczą zarówno kategorii HFmrEF, jak i HFpEF.</p>	Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFmrEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C	ACEI można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [11]	IIb	C	ARB można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [245]	IIb	C	Beta-adrenolityk można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [12, 119]	IIb	C	MRA można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [246]	IIb	C	Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [13, 247]	IIb	C
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>																				
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFmrEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C																				
ACEI można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [11]	IIb	C																				
ARB można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [245]	IIb	C																				
Beta-adrenolityk można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [12, 119]	IIb	C																				
MRA można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [246]	IIb	C																				
Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [13, 247]	IIb	C																				



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową</b></p> <table border="1" data-bbox="379 349 981 584"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa<sup>a</sup></th> <th>Poziom<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>poziom wiarygodności danych Skróty: HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p>	Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I	C	Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>								
U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I	C								
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C								
<p>ACC/AHA/HFSA 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z HFpEF i nadciśnieniem powinni mieć tak dobrane leki, aby osiągnąć wynik ciśnienia krwi zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej, aby zapobiec zachorowalności. Klasa rekomendacji :1. Poziom dowodów: C-LD.</li> <li>u pacjentów z HFpEF, <b>SGLT2i</b> mogą być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu HF i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: B-R</li> <li>u pacjentów z HFpEF, postępowanie z migotaniem przedsionków (AF) może być przydatne w celu poprawy objawów. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: C-EO.</li> <li>u wybranych pacjentów z HFpEF, MRAs może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji szczególnie wśród pacjentów z LVEF którzy mają spektrum w dolnej granicy (5-7). Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R.</li> <li>u wybranych pacjentów z HFpEF stosowanie ARB może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF którzy mają spektrum w dolnej granicy (8,9). Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R.</li> <li>u wybranych pacjentów z HFpEF, ARNi może być rozważony w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF na dolnej granicy tego spektrum (10,11). Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R.</li> <li>u pacjentów z HFpEF, rutynowe stosowanie azotanów lub inhibitorów fosfodiesterazy 5 w celu zwiększenia aktywności lub QOL jest nieskuteczne (12,13). Klasa rekomendacji:3 bez korzyści. Poziom dowodów: B-R.</li> </ul> <p>Poniżej rycina dotycząca leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową:</p>  <p><b>Figure 12. Recommendations for Patients With Preserved LVEF (≥50%)</b></p> <p>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową</p>									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z HFmrEF <b>SGLT2i</b> mogą być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu HF i śmiertelności sercowo-naczyniowej . Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: B-R</li> <li>• Wśród pacjentów z obecną lub wcześniejszą objawową HFmrEF (LVEF, 41%-49%),można rozważyć użycie opartych na dowodach naukowych beta-blokerów w HFrEF, ARNi, ACEi lub ARB oraz MRAs w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie wśród pacjentów z LVEF na dolnej granicy tego spektrum (2-9). Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-NR.</li> </ul> <p>Poniżej rycina dotycząca leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.</p> <div data-bbox="389 528 970 1151" style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A[Symptomatic HF with LVEF 41%-49%] --&gt; B[Diuretics, as needed (1)]     A --&gt; C[SGLT2i (2a)]     A --&gt; D[ACEi, ARB, ARNi (2b)]     A --&gt; E[MRA (2b)]     A --&gt; F[Evidence-based beta blockers for HFrEF (2b)] </pre> </div> <p><b>Figure 11. Recommendations for Patients With Mildly Reduced LVEF (41%–49%)</b></p> <p>Klasa rekomendacji :</p> <p>Klasa I-silna.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jest rekomendowana</li> <li>• Jest wskazana/użyteczna/efektywna/korzystna</li> <li>• Powinna być użyta</li> <li>• Frazy porównawczo-efektywnościowe:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie/strategia A jest rekomendowana/wskazana jest preferowana w leczeniu B</li> <li>○ Leczenie B powinno być wybierane zamiast leczenia B</li> </ul> </li> </ul> <p>Klasa II a (umiarkowana). Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jest uzasadnione</li> <li>• Może się przydać/być efektywne/być korzystne</li> <li>• Frazy porównawczo-efektywnościowe:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie /strategia A jest prawdopodobnie rekomendowana /wskazana w wyborze leczenia B</li> <li>○ Jest to uzasadniony wybór leczenia A zamiast leczenia B</li> </ul> </li> </ul> <p>Klasa II b (słaba) Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Może być uzasadnione</li> <li>• Może być rozważona</li> <li>• Pożyteczna/efektywna w niejasnych/niezrozumiałych/niepewnych lub gdy nie ma podstaw</li> </ul> <p>Klasa III. Bez korzyści (umiarkowana )</p> <p>Generalnie (LOE A lub B jedynie używane)</p> <p>Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie jest rekomendowana,</li> <li>• Nie jest wskazana/używana/ efektywna/korzystna</li> <li>• Nie powinna być używana</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Klasa III szkodliwa (silna)</p> <p>Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalnie szkodliwa,</li> <li>• Powodująca szkodę</li> <li>• powiązana z nadmiarem zachorowalności/ śmiertelności,</li> <li>• nie powinna być używana</li> </ul> <p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A - wysokiej jakości dowody: pochodzące z więcej niż 1 badania RCT, metaanalizy wysokiej jakości zawierające badania RCTs, jedno lub więcej badań RCTs kombinowanych z wysokiej jakości badaniami rejestracyjnymi,</li> <li>• B-R - umiarkowanej jakości dowody, pochodzące z 1 lub więcej badań RCTs, metaanalizy z umiarkowanej jakości badaniami RCTs,</li> <li>• B-NR - umiarkowanej jakości dowody pochodzące z 1 lub więcej dobrze wykonanych, zaprojektowanych nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych,</li> <li>• C-LD - Randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne lub rejestracyjne badania z ograniczeniami w projektowaniu lub wykonaniu, metaanalizy pewnych badań, badania humanistyczne lub mechaniczne w obrębie badań na ludziach,</li> <li>• C-EO - Konsensus opinii ekspertów bazujący na doświadczeniach klinicznych</li> </ul>
ESC i HFA 2021 (Europa)	<p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową :</u></p> <p>Do kontroli zatorów należy stosować diuretyki. W leczeniu tej choroby są stosowane leki z grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitory konwertazy angiotensyny</li> <li>▪ Blokery receptora angiotensyny II typu 1</li> <li>▪ Beta-blockery</li> <li>▪ Antagoniści receptora mineralokortykoidów</li> <li>▪ Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny</li> </ul> <p>U pacjentów z HFmrEF można rozważyć zastosowanie ACE-I w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF- Klasa rekomendacji II b</p> <p>U pacjentów z HFmrEF można rozważyć zastosowanie ARB w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF- Klasa rekomendacji II b</p> <p>U pacjentów z HFmrEF można rozważyć zastosowanie beta-blokera w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF- Klasa rekomendacji II b</p> <p>Wykonanie metodą rezonansu magnetycznego (MRA) może być rozważone u pacjentów z HFmrEF, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmierci z tego powodu- Klasa rekomendacji IIb</p> <p>Sakubitril/walsartan, może być rozważony u pacjentów z HFmrEF, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji lub śmierci z powodu niewydolności serca- Klasa rekomendacji IIb</p> <p>Poniżej tabela zaleceń, która ma pomóc w prowadzeniu postępowania pacjentów z tej kategorii:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																														
	<p><b>Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with mildly reduced ejection fraction</b></p> <table border="1" data-bbox="359 353 938 853"> <thead> <tr> <th>Recommendations</th> <th>Class<sup>a</sup></th> <th>Level<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.<sup>137</sup></td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>11</sup></td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>245</sup></td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>12,119</sup></td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>246</sup></td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>13,247</sup></td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p>ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.  <sup>a</sup>Class of recommendation.  <sup>b</sup>Level of evidence.</p> <hr/> <p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową:</u></p> <p>U pacjentów z HFpEF zalecane są badania przesiewowe i leczenie czynników etiologicznych oraz chorób współistniejących związanych i niezwiązanych z układem krążenia.-Klasa rekomendacji I</p> <p><b>Recommendations for the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction</b></p> <table border="1" data-bbox="368 1227 1011 1498"> <thead> <tr> <th>Recommendations</th> <th>Class<sup>a</sup></th> <th>Level<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF (see relevant sections of this document).</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.<sup>137</sup></td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p>HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.  <sup>a</sup>Class of recommendation.  <sup>b</sup>Level of evidence.</p> <hr/> <p><u>Klasa rekomendacji :</u></p> <p>I– Dowód lub ogólna akceptacja którą jest leczenie lub procedura lub zabieg jest korzystna, użyteczna, skuteczna. Jest zalecana lub wskazana.</p> <p>II –Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/ skuteczność danego leczenia lub zabiegu</p> <p>IIa –Dostępne dowody/opinie przemawiają za użytecznością /efektywnością korzyści. Należy rozważyć.</p> <p>IIb – Użyteczność/efektywność jest gorsza z powodu ustalenia na podstawie dowodów/opinii. Może być rozważona</p> <p>III –Dowód lub ogólna akceptacja, że leczenie lub zabieg nie jest przydatne/skuteczne a w niektórych przypadkach może być szkodliwe .Nie jest rekomendowana.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A –Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</p> <p>B – Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużego badania nierandomizowane.</p> <p>C – Konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania retrospektywne, rejestry.</p>	Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. <sup>137</sup>	I	C	An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>11</sup>	IIb	C	An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>245</sup>	IIb	C	A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>12,119</sup>	IIb	C	An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>246</sup>	IIb	C	Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>13,247</sup>	IIb	C	Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF (see relevant sections of this document).	I	C	Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs. <sup>137</sup>	I	C
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>																													
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. <sup>137</sup>	I	C																													
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>11</sup>	IIb	C																													
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>245</sup>	IIb	C																													
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>12,119</sup>	IIb	C																													
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>246</sup>	IIb	C																													
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>13,247</sup>	IIb	C																													
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>																													
Screening for, and treatment of, aetiologies, and cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities is recommended in patients with HFpEF (see relevant sections of this document).	I	C																													
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs. <sup>137</sup>	I	C																													

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
CaReMeUK 2021	<p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową:</u></p> <p>Wytyczne wskazują na leczenie chorób współistniejących którymi są: nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca lub cukrzyca z zaznaczeniem, że <b>empagliflozyna</b> jest zarejestrowana do leczenia objawowej niewydolności serca niezależnie od frakcji wyrzutowej. Obecnie trwa ocena NICE co do leczenia pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową serca.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową :</u></p> <p>Wytyczne wskazują na zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEI (lub ARB jeśli nie ma tolerancji na ACE) lub sakubitryl, walsartan jeśli EF&lt;35%,</li> <li>• beta-blokery,</li> <li>• receptory antagonisty mineralokortykosteroidowego (MRA).</li> </ul> <p>Następnie należy zaproponować dapagliflozynę lub <b>emagliflozynę</b> jeśli objawy nadal występują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli występuje cukrzyca typu drugiego może być konieczne zmniejszenie ilości terapii obniżających poziom glukozy (takich jak insulinę lub SU) jeśli HbA1c &lt;7,5% (58 mmol/mol),</li> <li>• należy pamiętać o dniach chorobowych,</li> <li>• należy skonsultować się w sprawie infekcji układu moczowego/ ryzyka zakażeń narządów płciowych,</li> </ul> <p>jeśli podejrzewa się zmniejszenie objętości moczu należy rozważyć dostosowanie leków moczopędnych</p>
CCS-CHFS 2021	<p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową:</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że pacjenci z HFpEF mogą odnieść korzyści z zastosowania sakubitrylu/walsartanu. Jednak nie została wydana ostateczna rekomendacja z powodu różnic dla I-rzędowego punktu końcowego oraz heterogeniczności wyników.</p>

W powyższych wytycznych omówiono dostępne opcje terapeutyczne dla wnioskowanego wskazania. Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych z czego jedna pochodziła z Polski, w 4 wytycznych omówiono leczenie dla HFpEF i HFmrEF a w 1 wytycznej CCS-CHS 2021 omówiono jedynie postępowanie terapeutyczne w HFpEF.

Zalecenia dla chorych z HFmrEF obejmują takie grupy leków jak diuretyki, beta blokery, ARNI, ACEI/ARB i MRA (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022). Wytyczne amerykańskie z 2022 r. dodatkowo zalecają stosowanie inhibitorów SGLT2 (flozyn) (AHA-ACC-HFSA 2022).

Wytyczne HFpEF w kontroli objawów zalecane jest stosowanie diuretyków, wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u tej grupy pacjentów inhibitorów SGLT2 a także rozważenie leków z grupy MRA, ARB lub ARNI – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022).

Wytyczne CaReMeUK 2021 skupiają swoją uwagę na leczeniu chorób współistniejących u tych pacjentów.

Polskie wytyczne odnoszą się do zastosowania leków z grupy ACEI, ARB, MRA, ARNI u pacjentów z HFmrEF z LVEF 41-49%. Z kolei u pacjentów z HFpEF z LVEF  $\geq$  50% obejmują wykrywanie i leczenie specyficzne dla poszczególnych etiologii, czynników ryzyka czy chorób współistniejących.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane wskazane przez eksperta - Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/a bo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
diuretyki	40%	40%	☒	☐	*
empagliflozyna	30%	70%	☒	☒	*

\* Efektywność kliniczną u pacjentów z HFmr/pEF wykazano jedynie w odniesieniu do diuretyków (u pacjentów z retencją płynów) i właśnie w przypadku empagliflozyny. Zaznaczyłem powyżej także diuretyki, lecz grupa ta dotyczy wymienionej sytuacji. Jedynie w odniesieniu do empagliflozyny po raz pierwszy wykazano redukcję śmiertelności i ponownych hospitalizacji w tej grupie pacjentów. Terapie te nie mogą być traktowane jako alternatywne.

**Dane wskazane przez eksperta- Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański, MD, FESC:**

„Zgodnie z wcześniej przekazanymi uwagami należy rozważyć leczenie diuretyczne (spironolakton) jednak dane na temat skuteczności leczenia w modyfikowaniu przebiegu choroby są obciążone niepewnością, tym samym można przyjąć, że spośród wszystkich dostępnych technologii jedynie inhibitory SGLT2 mają prawdopodobny korzystny wpływ na przebieg choroby („on top” dla standardowego leczenia o nie potwierdzonej skuteczności) i nie ma dla nich w tym sensie dobrze zdefiniowanej technologii alternatywnej.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2022r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2023.13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

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;

45.0 antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone:

- kandesartan;
- kandesartan + amlodypina;
- kandesartan + hydrochlorotiazyd;
- irbesartan
- losartan;
- losartan + amlodypina;
- losartan + hydrochlorotiazyd;
- telmisartan;
- telmisartan + amlodypina
- telmisartan + hydrochlorotiazyd;
- walsartan;
- walsartan + amlodypina;
- walsartan + hydrochlorotiazyd;

- walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd;

40.0 leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego:

- acebutolol;
- bisoprolol;
- metoprolol;
- nebiwolol;
- karwedilol;

37.0 leki moczopędne – pętlowe: furosemid;

38.0 antagoniści aldosteronu: spironolakton.

Powyższe substancje są refundowane w ramach refundacji aptecznej. Substancje lecznicze znajdujące się w grupie limitowej 44.0 i 37.0 są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej. Wszystkie leki znajdujące się w grupach limitowych 45.0 i 38 są finansowane z poziomem odpłatności 30%. W grupie limitowej 40.0 leki finansowane są z poziomem odpłatności ryczałtowej bądź 30% poziomem odpłatności. Wszystkie substancje lecznicze są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa (SoC ang. standard of care)+/- placebo stosowana w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. SoC, do których należą następujące grupy leków :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACEi (Inhibitory konwertazy angiotensyny)</li> <li>- BB( Beta-blokery)</li> <li>- ARB (Antagoniści receptora angiotensyny II)</li> <li>- MRA (Blokery receptora aldosteronowego)</li> <li>- Iwabradyna</li> <li>- ARNi (Antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny)</li> </ul>	<p>„Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie u chorych z HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%) podkreślają konieczność optymalnej terapii chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka. W kontroli objawów zalecane jest stosowanie <b>diuretyków</b>. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u tej grupy pacjentów <b>inhibitorów SGLT2</b> oraz rozważenie włączenia takich grup leków jak <b>MRA, ARB</b> lub <b>ARNI</b> (nierefundowane w Polsce) – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej (<i>ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022</i>)”.</p> <p>„Zalecenia dla chorych z HFmrEF (LVEF 41-49%) są podobne do terapii pacjentów z HFrEF i obejmują takie grupy leków jak <b>diuretyki, beta blokery, ARNI</b> (nierefundowane w Polsce), <b>ACEI/ARB</b> i <b>MRA</b> (<i>ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022</i>). Dodatkowo wytyczne amerykańskie z 2022 r. zalecają stosowanie <b>inhibitorów SGLT2</b> (flozyn) (<i>AHA-ACC-HFSA 2022</i>).”</p> <p>„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 (<i>AHA-ACC-HFSA 2022</i>).”</p> <p>Zgodnie z wytycznymi empagliflozyna stanowi zatem terapię dodaną (<i>add-on</i>) do optymalnego leczenia standardowego zatem alternatywnym postępowaniem będzie <b>kontynuacja dotychczas stosowanego optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo</b> (stosowane w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).”</p>	<p>wybór komparatora jest zasadny</p>

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

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ESC-HFA z 2021 roku rekomendowane u pacjentów z HFmrEF są grupy leków takie jak diuretyki, beta blokery, ARNI, ACEI/ARB i MRA (*ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022*). Dodatkowo wytyczne amerykańskie z 2022 r., dodatkowo zalecają stosowanie inhibitorów SGLT2 (flozyn) (*AHA-ACC-HFSA 2022*).

W Agencji produkt leczniczy Jardiance był oceniany w innych wskazaniach, które omówiono w rozdz. 3.1.1.3 niniejszej AWA.

W ramach SoC który jest komparatorem, leki z grup: ACEi, BB, ARB, MRA, ARNi i iwabrydyna są stosowane oprócz wnioskowanego problemu zdrowotnego w innych chorobach przewlekłych takich jak np. nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, stabilna dławica piersiowa, przerost lewej komory serca, cukrzyca, zespół metaboliczny, nefropatia, migotanie przedsionków.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) była „ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa 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)”.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &lt; 18 r.ż.;</li> <li>przewlekła niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, tj. LVEF ≤40%;</li> <li>ostra (ang. <i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca;</li> <li>niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I);</li> <li>obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z treścią wniosku.
Interwencja	Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. Standard of Care)	<ul style="list-style-type: none"> <li>empagliflozyna w dawce 25 mg;</li> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie EMPA;</li> <li>stosowanie leków / terapii eksperymentalnych</li> </ul>	brak uwag
Komparatory	Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC;</li> <li>stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>	brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca);</li> <li>hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem);</li> <li>pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów;</li> <li>jakość życia i objawy choroby;</li> <li>pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR;</li> <li>nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym;</li> <li>złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników;</li> <li>składowe złożonych punktów końcowych;</li> <li>inne surogatowe punkty końcowe.</li> </ul> Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>farmakokinetyka lub farmakodynamika leku</li> </ul>	brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);</li> <li>badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów).</li> </ul> </li> <li>Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne (przeglądy badań, opracowania pogładowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań);</li> <li>badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania in vitro), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe;</li> <li>analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia;</li> <li>badania, których wyniki nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu</li> </ul>	<p>Kryteria wyłączenia badań pierwotnych wykluczają możliwość włączenia w ramach przeglądu meta-analiz, kryteria włączenia badań wtórnych zaś umożliwiają zawarcie wyłącznie przeglądów systematycznych.</p> <p>Biorąc pod uwagę potencjalną wysoką jakość dowodów w postaci meta-analiz wykonanych na podstawie badań RCT (kategoria IA wg Wytucznych AOTMiT) kryteria włączenia nie powinny wykluczać możliwości włączenia do analiz tego typu dowodów</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), Cochrane Library, a także rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca nie wskazał czy wystąpiły niezgodności między osobami przeprowadzającymi selekcję badań. Jako datę wyszukiwania podano 17 października 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące w bazach MEDLINE (via Pubmed) Embase (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących poszczególnych z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.01.2023 r.

W wyniku przeszukiwań własnych Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje do badania, które nie zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy, a zostały opublikowane przed datą złożenia wniosku. Wyniki z tych publikacji zostały przedstawione przez wnioskodawcę w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych:

- Filippatos G. 2022;
- Kim S.2022.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie EMPEROR-Preserved z randomizacją, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, stosujących optymalne leczenie standardowe (SoC). Metodykę i wyniki badania opisano w 14 pełnotekstowych publikacjach: Anker 2019 (główna), Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022, Böhm 2022, Böhm 2022a, Butler 2022a, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b oraz Pocock 2022.

Do analizy włączono także 4 publikacje pełnotekstowe: Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2020, Packer 2021c.

Ponadto uwzględniono również 7 doniesień konferencyjnych: Butler 2022d, Yousef 2022, Amerena 2022, Butler 2022e, Nicholls 2022, Nicholls 2022a, Wanner 2022.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badań niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: 2 badań randomizowanych: EMPERIAL-Preserved (nieodpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz EMPA-VISION (nieodpowiedni pierwszorzędowy punkt

końcowy, brak publikacji pełnotekstowej), a także badania obserwacyjnego Mone 2022 (niespełnione kryteria włączenia dotyczące punktów końcowych).

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 9 prac które dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa stosowania EMPA w HFpEF:

- przeglądy systematyczne, których celem była ocena skuteczności inhibitorów SGLT2 (Fukuta 2022, Yang 2022) lub szerszej grupy leków moczopędnych (Singh 2022), u pacjentów z HFpEF;
- przeglądy systematyczne, których celem była ocena skuteczności wyłącznie inhibitorów SGLT2 (Zhao 2022, Vaduganathan 2022) lub inhibitorów SGLT2, werycyguatu i ARNi (Norre 2022) u pacjentów z niewydolnością serca (HF) lub też inhibitorów SGLT2 lub agonistów GLP-1 w szerszej zdefiniowanej populacji chorych (Ali 2022), z wyróżnieniem podgrupy z HFpEF;
- 2 przeglądy systematyczne, których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HF (Borovac 2022, Younes 2022).

Dodatkowo, w ramach załącznika do AKL wnioskodawcy, przedstawiono wyniki badania EMPERIAL-Preserved, wykluczonego z AKL ze względu na niezgodność z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (w zakresie ocenianego I-rzędowego punktu końcowego).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>EMPEROR-Preserved</b> EMPA+SoC vs placebo+SoC 2021. NCT03057951; publikacje: <i>Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020</i>; doniesienia konferencyjne <i>Butler 2022c i Yousef 2022</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Niemcy) i Eli Lilly and Company (Indianapolis, USA)</i></p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy w układzie równoległym, podwójnie zaślepienie z kontrolowanym placebo,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typu hipotezy: superiority</li> <li>• mediana czasu obserwacji: 26,2 mies.</li> </ul> <p><b>(EMPA+SoC)</b> empagliflozyna 10 mg (1 tab.) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z optymalnym leczeniem standardowym zgodnym z najnowszymi lokalnymi zaleceniami</p> <p><b>(PLC+SoC):</b> placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tab.) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z optymalnym leczeniem standardowym zgodnym z najnowszymi lokalnymi zaleceniami.</p> <p>W ramach SoC uwzględniono następujące grupy leków :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny),</li> <li>• BB (beta-blokery),</li> <li>• ARB (antagoniści receptora angiotensyny II),</li> <li>• MRA (blokery receptora aldosteronowego),</li> <li>• iwabradynę</li> <li>• ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny).</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat (w Japonii <math>\geq 20</math> lat);</li> <li>• Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji;</li> <li>• Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana <math>\geq 3</math> miesięcy przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny;</li> <li>• Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF <math>&gt; 40\%</math>, przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF <math>\leq 40\%</math> w stanie stabilnym;</li> <li>• Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: <math>&gt; 300</math> pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub <math>&gt; 900</math> pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków;</li> <li>• Obecność <math>\geq 1</math> dowodu HF spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>o choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową;</li> <li>o udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową;</li> </ul> </li> <li>• Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez <math>\geq 1</math> tydzień poprzedzający randomizację;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – wystąpienie pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. adjudicated) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF</p> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u> uwzględniony w hierarchii testowania statystycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF;</li> <li>• zmiana szacowanej wartości przeszacowania kłębuszkowego (eGFR);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI &lt; 45 kg/m<sup>2</sup> podczas wizyty skryningowej.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: EMPA +SoC: 2 997 Grupa B: Placebo+SoC: 2 991	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 5. i 13.13 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badania EMPEROR-Preserved oceniono wykorzystując skalę Jadad, w której przyznano 5 punktów (najwyższa jakość). Ocenę ogólnego ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) oszacowano na niskie. W ocenie Analityków Agencji przedstawione oceny ryzyka błędu systematycznego w analizie wnioskodawcy są właściwe.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR 2, której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do AW. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, EMPEROR-Preserved, które spełniło kryteria włączenia zastosowane w wykonanym przeglądzie systematycznym; była to jednak wiarygodna próba kliniczna o wystarczającym okresie obserwacji, odpowiednio reprezentatywna i liczna – przeprowadzone zostało w ponad 600 ośrodkach z całego świata na próbie blisko 6 000 pacjentów – badanie było podwójnie zaślepienie i uzyskało wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration”;
- „Mediana okresu obserwacji w badaniu EMPEROR-Preserved wyniosła nieco ponad 26 miesięcy; ponieważ jednak oceniane postępowanie terapeutyczne stosowane jest przewlekłe, zatem okres ten mógłby być dłuższy, ale w próbie zastosowano analizę event-driven i w takim właśnie okresie obserwacji wystąpiła liczba zdarzeń wystarczających do wiarygodnej oceny metodami statystycznymi korzyści z dodania empagliflozyny do SoC; natomiast w odniesieniu do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wskazać trzeba, że empagliflozyna w dawce 10 mg jest już stosowana w praktyce klinicznej (w tym w Polsce – u chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową oraz u pacjentów z cukrzycą i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), a więc profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii w rzeczywistej populacji pacjentów jest znany.”
- „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 ≤ 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 wprowadzają 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)”;

- „W badaniu EMPEROR-Preserved wykazano, że terapia EMPA+SoC w odniesieniu do placebo+SoC istotnie redukuje ryzyko hospitalizacji z powodu HF, będących składową pierwszorzędnego punktu końcowego, ale choć efektu był spójny i nastąpiła redukcja o 9 punktów procentowych ryzyka zgonów CV, to różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej, niemniej zgonów CV wystąpiło mniej niż hospitalizacji, co ogranicza moc statystyczną tego porównania”;

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

W badaniu EMPEROR-Preserved:

- tylko 0,3% pacjentów miało objawy w IV klasie NYHA, większość (tj. 82%) miała objawy w II klasie w skali NYHA; spośród pacjentów pochodzących z Europy 81% miało objawy II klasie w skali NYHA, a tylko 0,3%: w IV;
- 76% było rasy białej, w każdej z porównywanych grup jedynie 44,9% pacjentów pochodziło z Europy.

Nie odnaleziono żadnych badań praktyki klinicznej

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „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 ≤ 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)”;
- „W badaniu EMPEROR-Preserved o ile odnotowano niespójność wpływu empagliflozyny na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (istotna redukcja ryzyka), to nie wykazano by ryzyko pogorszenia czynności nerek różniło się znamienne między grupami. Uwzględnienie natomiast w dodatkowej analizie (Packer 2021b) definicji pogorszenia czynności nerek pochodzącej z badań DAPA-HF i DELIVER spowodowało modyfikację tych wyników – uzyskanie liczbowego trendu w kierunku redukcji ryzyka pogorszenia czynności nerek w grupie empagliflozyny, w tym istotną statystycznie korzyść w podgrupie z najmniejszymi wartościami LVEF; wskazuje to, że definicja poważnego zdarzenia nerkowego przyjęta w protokole badania EMPEROR-Preserved, inna od przyjmowanej np. w badaniach oceniających inny lek z grupy inhibitorów SGLT2 – dapagliflozynę (przyjmująca próg 40% zamiast 50% spadku wartości eGFR i nieuwzględniająca zgonu z przyczyn nerkowych), może powodować niedoszacowanie korzystnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko pogorszenia czynności nerek u pacjentów z HFpEF”;
- „W ramach oceny ciągłych punktów końcowych w analizie jakości życia włączonego badania RCT nie podano średnich zmian ani wartości końcowych dla poszczególnych grup interwencji; autorzy zaznaczyli też, że takie dane zebrano dla obserwacji wynoszącej do 12 miesięcy, gdyż ich interpretacja z okresu dłuższego niż rok byłaby utrudniona z powodu współwystępującego ryzyka zgonu i innych poważnych zdarzeń”;

- „Część danych pochodzi z publikacji prezentujących dane zbiorcze dla badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved – możliwość ekstrakcji pierwotnych wyników pochodzących tylko z tego drugiego badania była w przypadku tego rodzaju publikacji niejednokrotnie ograniczona”;
- „Odnosnie analiz przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych w licznych, wyszczególnionych wcześniej lub post-hoc podgrupach należy zaznaczyć, że liczebność próby EMPEROR-Preserved była szacowana dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej w populacji ITT badania, a nie w podgrupach, wobec czego brak istotności statystycznej wyników uzyskiwanych w niektórych podgrupach nie może być interpretowany jako brak efektu empagliflozyny, a utrata mocy statystycznej by go potwierdzić; dodatkowo bardzo niewielka liczebność niektórych podgrup może być związana z ryzykiem losowych fluktuacji wyniku.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Poza wyżej wymienionymi ograniczeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę, nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji poprzez porównanie ich z danymi przedstawionymi w publikacjach źródłowych. W przypadku rozbieżności, informacje o tym przedstawiano za pomocą odnośnika w tabeli. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W AKL wnioskodawcy wyniki badania EMPEROR-Preserved przedstawiono dla populacji ogólnej badania, dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych, dla wyodrębnionych podgrup pacjentów (subpopulacje uwzględniające m.in.: obecność cukrzycy, różne wyjściowe wartości LVEF, wiek, płeć, rasę, region pochodzenia, wyjściowe BMI, wyjściową wartość eGFR (CKD-EPI), wyjściową wartość SBP, występowanie w przeszłości migotania lub trzepotania przedsionków, hospitalizację w powodu HF w okresie  $\leq 12$  mies., wyjściową klasę NYHA, wyjściowe stężenie NT-proBNP, etiologię HF, wyjściowe stężenie kwasu moczowego, wyjściowe stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNi, wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA, ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, obecność CKD: eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub ACR  $>300$  mg/g, wyjściowe stosowanie insuliny oraz wyjściowe stosowanie leków diuretycznych).

Wnioskodawca przedstawił wyniki zarówno dla ogólnej populacji badania, jak i dla wyodrębnionych podgrup. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej badania EMPEROR-Preserved oraz dla subpopulacji najbardziej odpowiadających populacji polskiej, tj. pacjentów rasy białej oraz pacjentów pochodzących z Europy., szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 5 AKL AW.

Pozostałe punkty końcowe raportowane w odnalezionych publikacjach opisano w rozdz. 5.4. AW.

Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF) – pierwszorzędowy punkt końcowy

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021)**

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Złożony punkt końcowy</b>					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF	415 (13,8%)	6,9	511 (17,1%)	8,7	<b>0,79 (0,69; 0,90), p &lt; 0,001†;</b>

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF <sup>1††</sup>	394 (13,1%)	6,5	485 (16,2%)	8,2	<b>0,79 (0,69; 0,90), p = 0,0005</b>
Zgon z przyczyny CV <sup>2</sup> lub hospitalizacja z powodu HF <sup>1††</sup>	369 (12,3%)	6,1	461 (15,4%)	7,8	<b>0,78 (0,68; 0,89), p = 0,0003</b>
Zgon z przyczyny CV <sup>2</sup> lub pogorszenie HF <sup>3^††</sup>	394 (13,1%)	6,5	502 (16,8%)	8,5	<b>0,76 (0,67; 0,87), p &lt; 0,0001</b>
Rozszerzony I-rzędowy punkt końcowy <sup>4</sup>	772 (25,8%)	13,98	946 (31,6%)	18,04	<b>0,77 (0,70; 0,85)<sup>#</sup></b>
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>					
Hospitalizacja z powodu HF (pierwsza)	259 (8,6%)	4,3	352 (11,8%)	6,0	<b>0,71 (0,60; 0,83)</b>
Zgon z przyczyny CV	219 (7,3%)	3,41 <sup>^^</sup>	244 (8,2%)	3,81 <sup>^^</sup>	0,91 (0,76; 1,09), p = 0,295 <sup>††</sup>
Zgon z przyczyny CV <sup>2^††</sup>	186 (6,2%)	bd.	213 (7,1%)	bd.	0,88 (0,73; 1,07), p = 0,214

1 zgodnie z kryteriami Hicksa;

2 z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (*undetermined death*);

3 pogorszenie zdefiniowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilną wizytę z powodu HF wymagającą leczenia dożylnego;

4 dane z publikacji *Ferreira 2022a*; Rozszerzony punkt końcowy obejmował wystąpienie przypadku nasilenia działania moczopędnego w warunkach ambulatoryjnych, pilną opiekę lub wizytę w oddziale ratunkowym wymagającą dożylnego leczenia moczopędnego, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.;

# w publikacji *Ferreira 2022a* podano dodatkowo, że w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC dla pacjentów niestosujących leków z grupy MRA liczba pierwszej hospitalizacji (%) z powodu HF i częstość na 100 pacjento-lat wyniosła odpowiednio 455/1878 (24,2%) i 12,9 oraz 589/1866 (31,6%) i 17,8, a HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,82), a w grupie chorych stosujących takie leki odpowiednio 317/1119 (28,3%) i 15,8 oraz 357/1125 (31,7%) i 18,4, a HR = 0,85 (95% CI: 0,73; 0,99); p dla interakcji wyniosło 0,12;

<sup>^</sup> zgodnie z definicją zastosowaną w próbie DELIVER (udary, przemijający napad niedokrwienności, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);

<sup>^^</sup> dane z publikacji *Ferreira 2022a*;

<sup>†</sup> analiza w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z dopasowaniem (korektą) pod względem: wieku, płci, regionu geograficznego, statusu rozpoznania cukrzycy, LVEF i eGFR; zakładany poziom istotności statystycznej alfa = 0,0497;

<sup>††</sup> dane z publikacji *Anker 2022*.

Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (I-rzędowy punkt końcowy) było IS, o 21% niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo: odpowiednio: 13,8% vs 17,1%, 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,79.

Empagliflozyna także istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia rozszerzonego I-rzędowego punktu końcowego (wystąpienie pierwszego przypadku nasilenia działania moczopędnego w warunkach ambulatoryjnych, pilną opiekę lub wizytę w oddziale ratunkowym wymagającą dożylnego leczenia moczopędnego, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych): HR = 0,77.

W ramach przeprowadzonej analizy składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotność statystyczną osiągnięto w przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca: odpowiednio: 8,6% vs 11,8%, 4,3 vs 6,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71, natomiast częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była mniejsza w grupie empagliflozyny, niż w przypadku oceny hospitalizacji ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupach najbardziej odpowiadających polskiej populacji, tj. wyniki dla subpopulacji rasy białej oraz dla subpopulacji pochodzącej z Europy.

**Tabela 13. Wyniki skuteczności klinicznej stosowania empagliflozyny+SoC vs. placebo+SoC w podgrupach – dla populacji białej i europejskiej**

Punkt końcowy	Populacja	EMPA+SoC, n (%)	placebo+SoC, n (%)	HR (95% CI)
Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	Biała	310 (13,6%)	370 (16,4%)	<b>0,81 (0,69; 0,94)</b>
	Europa	165 (12,3%)	202 (15%)	<b>0,80 (0,65; 0,98)</b>

Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF*	Biała	282 (12,3%)	368 (16,3%)	<b>0,74 (0,59; 0,92)</b>
Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV*	Biała	865 (37,8%*)	975 (43,2%*)	<b>0,86 (0,75; 0,99)</b>

\*Nie przedstawiono wyników dla populacji europejskiej

Wyniki dla pozostałych analizowanych podgrup pacjentów przedstawiono w rozdz. 5.4 AKL wnioskodawcy.

### Pogorszenie niewydolności serca

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021)**

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI)†
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Pogorszenie HF wymagające hospitalizacji</b>							
Wystąpienie hospitalizacji z powodu HF	259 (8,6%)	–	4,3	352 (11,8%)	–	6	<b>0,71 (0,60; 0,83), p &lt; 0,0001</b>
Pogorszenie HF†† <sup>***</sup>	263 (8,8%)	–	4,4	366 (12,2%)	–	6,2	<b>0,69 (0,59; 0,81), p &lt; 0,0001</b>
Wystąpienie hospitalizacji z powodu HF, wymagającego leczenia wazopresorami i.v. lub leków działających inotropowo „+”	37 (1,2%)	–	0,6	54 (1,8%)	–	0,9	0,67 (0,44; 1,02), p = 0,065
Wystąpienie hospitalizacji z powodu HF, wymagającej opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej terapii	68 (2,3%)	–	1,1	94 (3,1%)	–	1,5	<b>0,71 (0,52; 0,97), p = 0,032</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF	–	407	6,46 <sup>^^</sup>	–	541	8,60 <sup>^^</sup>	<b>0,73 (0,61; 0,88)<sup>^</sup>, p = 0,0009</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF, wymagających leczenia wazopresorami i.v. lub leków działających inotropowo „+”	–	45	–	–	72	–	<b>0,62 (0,41; 0,92), p = 0,019</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej terapii	–	86	–	–	117	–	<b>0,71 (0,52; 0,96), p = 0,028</b>
Wystąpienie hospitalizacji z powodu HF zidentyfikowanej przez badacza	362 (12,1%)	–	6,1	485 (16,2%)	–	8,5	<b>0,72 (0,63; 0,82), p &lt; 0,0001</b>
<b>Pogorszenie HF wymagające wizyty na SOR lub izbie przyjęć</b>							
Wystąpienie wizyty na SOR lub na izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego	136 (4,5%)	–	2,2	215 (7,2%)	–	3,5	<b>0,61 (0,50; 0,76), p &lt; 0,0001</b>
Wystąpienie hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub na izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego	280 (9,3%)	–	4,7	393 (13,1%)	–	6,7	<b>0,69 (0,59; 0,80), p &lt; 0,0001</b>
Wystąpienie zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego†	432 (14,4%)	–	7,2	546 (18,3%)	–	9,3	<b>0,77 (0,67; 0,87), p &lt; 0,0001</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF	–	174	–	–	298	–	<b>0,55 (0,43; 0,69), p &lt; 0,0001</b>
<b>Pogorszenie HF wymagające ambulatoryjnej intensyfikacji terapii lekami moczopędnymi</b>							
Wystąpienie wizyty w ramach badania, podczas której zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami	482 (16,1%)	–	8,5	610 (20,4%)	–	11,1	<b>0,76 (0,67; 0,86), p &lt; 0,0001</b>

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI) <sup>†</sup>
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami	–	626	–	–	838	–	<b>0,73 (0,65; 0,82), p &lt; 0,0001</b>
Wystąpienie hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego lub do okresowej, ambulatoryjnej intensyfikacji leczenia diuretykami	635 (21,2%)	–	11,5	813 (27,2%)	–	15,5	<b>0,74 (0,67; 0,82), p &lt; 0,0001</b>

† W analizach typu czas-do-zdarzenia różnice pomiędzy grupami EMPA+SoC vs placebo+SoC oceniano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z dopasowaniem wieku, płci, regionu, wyjściowego statusu rozpoznania cukrzycy, LVEF i eGFR. W analizach porównawczych całkowitych liczb zdarzeń (z uwzględnieniem pierwszych zdarzeń i kolejnych) stosowano model *joint frailty* z uwzględnieniem zgonów CV lub całkowitej śmiertelności jako zdarzeń konkurujących (ang. *competing risks*) oraz współzmiennych takich, jak w analizach typu czas-do-zdarzenia;

†† pogorszenie zdefiniowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilną wizytę z powodu HF wymagającą leczenia dożylnego;

\* dane z publikacji *Anker 2022*;

^ analiza w modelu *joint frailty*, przy zakładanym poziomie istotności alfa = 0,0497;

^^ dane z publikacji *Filippatos 2022*;

^^^ zgodnie z definicją zastosowaną w próbie *DELIVER*;

‡ autorzy badania zaznaczyli, że korzyść w grupie EMPA+SoC (istotna statystycznie przewaga nad grupą placebo+SoC) w odniesieniu do tego punktu końcowego została osiągnięta w 18 dniu od randomizacji i utrzymana do końca obserwacji.

W zakresie ocenianych poszczególnych punktów końcowych odnoszących się do pogorszenia niewydolności serca, wykazano, iż występowały one istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów stosujących EMPA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej. Jedynie w przypadku czasu do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF, wymagającej leczenia wazopresorami i.v. lub leków działających inotropowo, różnice między porównywanymi grupami (EMPA+SoC vs PLC+SoC) nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### Hospitalizacja lub zgon

**Tabela 15. Inne punkty końcowe, uwzględniające zgony i/lub hospitalizacje; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Packer 2021a)**

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Hospitalizacja lub zgon</b>							
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF	581 (19,4%)	–	9,6	662 (22,1%)	–	11,2	<b>0,85 (0,76; 0,95), p = 0,005</b>
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV	888 (29,6%)	–	16,1	967 (32,3%)	–	18,1	<b>0,89 (0,81; 0,98), p = 0,014</b>
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę	1356 (45,2%)	–	28,6	1431 (47,8%)	–	31,2	<b>0,92 (0,85; 0,99), p = 0,025</b>
<b>Hospitalizacja</b>							
Wystąpienie hospitalizacji z przyczyny CV	669 (22,3%)	–	12,2	765 (25,6%)	–	14,3	<b>0,85 (0,77; 0,94), p = 0,002</b>
Wystąpienia hospitalizacji bez względu na przyczynę	1271 (42,4%)	–	26,8	1340 (44,8%)	–	29,2	<b>0,92 (0,85; 0,99), p = 0,032</b>
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV	–	1145	–	–	1333	–	<b>0,84 (0,74; 0,95), p &lt; 0,005</b>
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę	–	2566	–	–	2769	–	0,93 (0,85; 1,01), p = 0,101
Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych	–	516	–	–	727	–	<b>0,67 (0,57; 0,79), p &lt; 0,0001</b>



Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Całkowita liczba hospitalizacji, podczas których konieczne było podanie dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"	–	102	–	–	140	–	<b>0,73 (0,55; 0,97), p = 0,033</b>

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca, stosowanie EMPA jako leczenia dodanego do SoC związane było z IS zmniejszeniem ryzyka zgonu lub hospitalizacji – zarówno związanych z HF (redukcja ryzyka o 15%), z przyczyn CV (redukcja ryzyka o 11%), jak i bez względu na ich przyczynę (redukcja ryzyka o 8%).

W analizie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia dla zróżnicowanych kategorii hospitalizacji wykazano IS, korzystny wpływ dodania EMPA do SoC, w porównaniu do placebo+SoC, zarówno w postaci redukcji ryzyka hospitalizacji o 15% z przyczyn CV jak i redukcji ryzyka hospitalizacji o 8% bez względu na przyczynę. W serii analiz uwzględniających całkowite liczby hospitalizacji (tj. zarówno pierwszą, jak i kolejne hospitalizacje danej kategorii) leczenie EMPA związane było z IS zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z przyczyny CV o 16% w porównaniu z placebo, przy braku istotnego wpływu na częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę.

Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnych leków moczopędnych uległa wyraźnie i IS redukcji ryzyka o 33% jak również hospitalizacji podczas, których konieczne byłoby podanie dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych o 27% w wyniku zastosowania EMPA zamiast placebo.

#### Nasilenie objawów niewydolności serca w klasie NYHA

**Tabela 16. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Packer 2021a)**

Wizyta (nr tygodnia)	EMPA+SoC	placebo+SoC	OR (95% CI)†
	N = 2997	N = 2991	
4	2967*	2 945*	1,17 (0,99; 1,37), p = 0,063
12	2924*	2 896*	<b>1,23 (1,07; 1,41), p = 0,004</b>
32	2792*	2 780*	<b>1,30 (1,14; 1,49), p &lt; 0,0001</b>
52	2689*	2 683*	<b>1,37 (1,20; 1,57), p &lt; 0,0001</b>
76	2390*	2 423*	<b>1,43 (1,24; 1,64), p &lt; 0,0001</b>
100	1833*	1 857*	<b>1,21 (1,04; 1,41), p = 0,016</b>
124	1319*	1 306*	<b>1,33 (1,11; 1,60), p = 0,002</b>
148	779*	778*	<b>1,48 (1,17; 1,88), p = 0,001</b>

\* - autorzy publikacji nie zdefiniowali podanych liczebności, przypuszczalnie są to wartości at risk (oszacowania przeprowadzono bez wprowadzenia danych)

Wyniki przedstawione w tabeli powyżej biorą pod uwagę całość analizowanego przedziału czasowego, w zakresie od 4 do 148 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną mieli od ok. 20% do 50% większą szansę uzyskania podczas wizyty niższej oceny w klasie NYHA, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Podczas wizyty w 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia EMPA IS różnicę zaobserwowano w tej grupie pacjentów, opisywana różnica jest na korzyść EMPA. Ponadto IS obserwowanej różnicy została utrzymana we wszystkich kolejnych punktach czasowych (wizyty w 32, 52, 76, 100, 124 i 148 tyg.), aż do ostatniego analizowanego momentu obserwacji, w 148 tyg. od rozpoczęcia leczenia OR = 1,48.

## Pogorszenie czynności nerek

Tabela 17. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021, Packer 2021c, Anker 2022)

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR/RR* (95% CI)	RD (95% CI)*
	n (%)	n zdarzeń /100 p-y	n (%)	n zdarzeń /100 p-y		
<b>Złożony punkt końcowy</b>						
<b>Pogorszenie czynności nerek:</b> rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub do $< 10$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	108 (3,6%)	2,1	112 (3,7%)	2,2	HR = 0,95 (0,73; 1,24), p = 0,724**	nd.
<b>Pogorszenie czynności nerek</b> (definicja z badań DAPA-HF i DELIVER) <sup>^</sup> : rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 50\%$ lub do $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub do $< 10$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> albo zgon z powodu schorzeń nerkowych	50 (1,7%*)	bd.	62 (2,1%*)	bd.	HR = 0,78 (0,54; 1,13), p = 0,193	nd.
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>						
<b>Schyłkowa choroba nerek:</b> rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR do $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub do $< 10$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	20/2997 (0,7%)	bd	16/2991 (0,5%)	bd	RR = 1,25 (0,65; 2,40) p = 0,5084	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5075
<b>Głęboki lub trwały ubytek eGFR niespełniający kryteriów schyłkowej choroby nerek:</b> trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$	88/2997 (2,9%)	bd	96/2991 (3,2%)	bd	RR = 0,91 (0,69; 1,22) p = 0,5401	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5400

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji Anker 2022;

† u chorych z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;‡ u chorych z wyjściową wartością eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

^ dane z publikacji Packer 2021b i Anker 2022.

Powyżej przedstawiono wyniki analizowane w okresie obserwacji, którego mediana wynosi 26,2 miesiąca.

U 3,6 % chorych wystąpiło pogorszenie czynności nerek w grupie EMPA+SoC oraz u 3,7% pacjentów w grupie placebo + SoC, nie odnotowując większego wpływu leczenia EMPA na ryzyko zdarzeń nerkowych, podobnie było w przypadku zastosowania definicji z badań DAPA-HF i DELIVER.

## Zmiana wartości eGFR

Tabela 18. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (CKD-EPI); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021)

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]†‡	2 997	-1,25 (0,11)	2 991	-2,62 (0,11)	<b>1,36 (1,06; 1,66), p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

# w publikacji *Böhm 2022* zaznaczono, że obserwowany wpływ EMPA+SoC na ocenę zmiany wartości eGFR był podobny we wszystkich analizowanych grupach wiekowych;  
 ^ zakładany poziom istotności statystycznej alfa = 0,001.

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca obserwowano zmniejszenie średnich wartości eGFR w obu porównywanych grupach pacjentów. Oszacowany roczny spadek eGFR był IS wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, Różnica zmian na korzyść EMPA świadcząca o spowolnieniu nefropatii, była IS.

#### Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym

**Tabela 19. Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021, Filippatos 2022).**

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1001†)		placebo+SoC (N = 979†)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjenta ze stanem przedcukrzycowym	120 (12,0%)	6,1	137 (14,0%)	7,4	0,84 (0,65; 1,07)

Istotnie liczbowo rzadziej w grupie EMPA+SoC występowały nowe przypadki cukrzycy w subpopulacji pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego w porównaniu do placebo+SoC.

#### Jakość życia i objawy choroby

**Tabela 20. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodnie; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved (Butler 2022a)**

Punkt końcowy		EMPA+SoC, n*/N (%)	placebo+SoC, n*/N (%)	RR/RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
<b>Okres obserwacji: 12 tygodni</b>						
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	608/2817 (21,6%)	694/2846 (24,4%)	<b>0,89 (0,80; 0,97)</b> p = 0,0123	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b> NNT = 36 (21; 164) p = 0,0122	<b>0,85 (0,75; 0,97)</b>
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1454/2817 (51,6%)	1323/2846 (46,5%)	<b>1,11 (1,05; 1,17)</b> p = 0,0001	<b>0,05 (0,03; 0,08)</b> NNT = 20 (13; 40) p = 0,0001	<b>1,23 (1,10; 1,37)</b>
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2*MCID]	1268/2817 (45,0%)	1190/2846 (41,8%)	<b>1,08 (1,01; 1,14)</b> p = 0,0152	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> NNT = 32 (18; 162) p = 0,0151	<b>1,15 (1,03; 1,27)</b>
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3*MCID]	1239/2817 (44,0%)	1175/2846 (41,3%)	<b>1,07 (1,00; 1,13)</b> p = 0,0403	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> NNT = 38 (19; 822) p = 0,0401	<b>1,13 (1,02; 1,26)</b>
TSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	617/2817 (21,9%)	709/2846 (24,9%)	<b>0,88 (0,80; 0,97)</b> p = 0,0076	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b> NNT = 34 (20; 125) p = 0,0074	<b>0,86 (0,76; 0,97)</b>
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1659/2817 (58,9%)	1534/2846 (53,9%)	<b>1,09 (1,04; 1,14)</b> p = 0,0002	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> NNT = 21 (14; 42) p = 0,0001	<b>1,22 (1,09; 1,35)</b>
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2*MCID]	1535/2817 (54,5%)	1446/2846 (50,8%)	<b>1,07 (1,02; 1,13)</b> p = 0,0056	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNT = 28 (16; 93) p = 0,0055	<b>1,16 (1,05; 1,29)</b>
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3*MCID]	1538/2817 (54,6%)	1426/2846 (50,1%)	<b>1,09 (1,04; 1,15)</b> p = 0,0007	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNT = 23 (15; 53) p = 0,0007	<b>1,23 (1,11; 1,37)</b>
OSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	586/2817 (20,8%)	677/2846 (23,8%)	<b>0,87 (0,79; 0,96)</b> p = 0,0070	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b> NNT = 34 (20; 123) p = 0,0069	<b>0,84 (0,74; 0,96)</b>
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1369/2817 (48,6%)	1249/2846 (43,9%)	<b>1,11 (1,05; 1,17)</b> p = 0,0004	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> NNT = 22 (14; 48) p = 0,0004	<b>1,21 (1,08; 1,35)</b>

Punkt końcowy		EMPA+SoC, n*/N (%)	placebo+SoC, n*/N (%)	RR/RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1208/2817 (42,9%)	1096/2846 (38,5%)	<b>1,11 (1,05; 1,19)</b> p = 0,0008	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNT = 23 (15; 56) p = 0,0008	<b>1,20</b> (1,08; 1,34)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1194/2817 (42,4%)	1104/2846 (38,8%)	<b>1,09 (1,03; 1,16)</b> p = 0,0059	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNT = 28 (17; 97) p = 0,0059	<b>1,18</b> (1,06; 1,32)
<b>Okres obserwacji: 32 tygodnie</b>						
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	683/2576 (26,5%)	787/2616 (30,1%)	<b>0,88 (0,81; 0,96)</b> p = 0,0044	<b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 29 (17; 90) p = 0,0043	<b>0,83</b> (0,74; 0,94)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1301/2576 (50,5%)	1243/2616 (47,5%)	<b>1,06 (1,01; 1,12)</b> p = 0,0313	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 34 (18; 370) p = 0,0311	<b>1,13</b> (1,01; 1,26)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1175/2576 (45,6%)	1120/2616 (42,8%)	<b>1,07 (1,00; 1,13)</b> p = 0,0423	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 36 (19; 1010) p = 0,0422	<b>1,12</b> (0,01; 1,25)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1146/2576 (44,5%)	1107/2616 (42,3%)	1,05 (0,99; 1,12) p = 0,1146	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1145	1,10 (0,99; 1,23)
TSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	649/2575 (25,2%)	780/2616 (29,8%)	<b>0,85 (0,77; 0,92)</b> p = 0,0002	<b>-0,05 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 22 (15; 46) p = 0,0002	<b>0,80</b> (0,71; 0,90)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1473/2575 (57,2%)	1392/2616 (53,2%)	<b>1,08 (1,02; 1,13)</b> p = 0,0038	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 26 (15; 78) p = 0,0038	<b>1,17</b> (1,05; 1,30)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1357/2575 (52,7%)	1326/2616 (50,7%)	1,04 (0,99; 1,10) p = 0,1472	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1471	1,08 (0,97; 1,21)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1375/2575 (53,4%)	1329/2616 (50,8%)	1,05 (1,00; 1,11) p = 0,0613	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0612	<b>1,13</b> (1,02; 1,26)
OSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	611/2576 (23,7%)	730/2616 (27,9%)	<b>0,85 (0,77; 0,93)</b> p = 0,0006	<b>-0,04 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 24 (16; 56) p = 0,0006	<b>0,81</b> (0,71; 0,91)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1280/2576 (49,7%)	1182/2616 (45,2%)	<b>1,10 (1,04; 1,16)</b> p = 0,0012	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> NNT = 23 (14; 56) p = 0,0011	<b>1,20</b> (1,07; 1,33)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1131/2576 (43,9%)	1070/2616 (40,9%)	<b>1,07 (1,01; 1,14)</b> p = 0,0286	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 34 (18; 317) p = 0,0285	<b>1,13</b> (1,01; 0,26)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1103/2576 (42,8%)	1044/2616 (39,9%)	<b>1,07 (1,01; 1,14)</b> p = 0,0333	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 35 (18; 432) p = 0,0332	<b>1,14</b> (1,02; 1,27)
<b>Okres obserwacji: 52 tygodnie</b>						
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]^	700/2457 (28,5%)	794/2472 (32,1%)	<b>0,89 (0,81; 0,97)</b> p = 0,0056	<b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 28 (17; 94) p = 0,0055	<b>0,84</b> (0,75; 0,95)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]^	1253/2457 (51,0%)	1154/2472 (46,7%)	<b>1,09 (1,03; 1,16)</b> p = 0,0025	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNT = 24 (15; 66) p = 0,0024	<b>1,19</b> (1,07; 1,33)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1111/2457 (45,2%)	1038/2472 (42,0%)	<b>1,08 (1,01; 1,15)</b> p = 0,0224	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 31 (17; 218) p = 0,0223	<b>1,14</b> (1,02; 1,27)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1084/2457 (44,1%)	1051/2472 (42,5%)	1,04 (0,97; 1,11) p = 0,2563	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2562	1,07 (0,96; 1,20)
TSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	676/2457 (27,5%)	789/2472 (31,9%)	<b>0,86 (0,79; 0,94)</b> p = 0,0007	<b>-0,04 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 23 (15; 54) p = 0,0007	<b>0,82</b> (0,72; 0,92)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1386/2457 (56,4%)	1280/2472 (51,8%)	<b>1,09 (1,03; 1,15)</b> p = 0,0011	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> NNT = 22 (14; 55) p = 0,0011	<b>1,20</b> (1,07; 1,33)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1305/2457 (53,1%)	1209/2472 (48,9%)	<b>1,09 (1,03; 1,15)</b> p = 0,0032	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 24 (15; 71) p = 0,0031	<b>1,18</b> (1,06; 1,32)

Punkt końcowy		EMPA+SoC, n*/N (%)	placebo+SoC, n*/N (%)	RR/RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1327/2457 (54,0%)	1226/2472 (49,6%)	<b>1,09 (1,03; 1,15)</b> p = 0,0020	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNT = 23 (14; 62) p = 0,0019	<b>1,22</b> (1,09; 1,35)
OSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	654/2457 (26,6%)	777/2473 (31,4%)	<b>0,85 (0,78; 0,92)</b> p = 0,0002	<b>-0,05 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 21 (14; 45) p = 0,0002	<b>0,79</b> (0,70; 0,90)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1219/2457 (49,6%)	1133/2473 (45,8%)	<b>1,08 (1,02; 1,15)</b> p = 0,0076	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 27 (16; 99) p = 0,0075	<b>1,16</b> (1,04; 1,29)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1069/2457 (43,5%)	1019/2473 (41,2%)	1,06 (0,99; 1,13) p = 0,1018	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1016	1,10 (0,98; 1,22)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1037/2457 (42,2%)	955/2473 (38,6%)	<b>1,09 (1,02; 1,17)</b> p = 0,0103	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNT = 28 (16; 118) p = 0,0102	<b>1,18</b> (1,06; 1,31)

^ wartości OR z 95% CI obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej, uwzględniającego przypisaną grupę, wiek, wyjściowe wartości LVEF, eGFR, KCCQ i status rozpoznania cukrzycy, płeć i region; w przypadku pacjentów, którzy zmarli przed 12, 32 i 52 tygodniem w modelu wprowadzono „brak poprawy” lub „pogorszenie”, odpowiednio w modelach oceny poprawy i pogorszenia;

^^ w publikacji *Ferreira 2022a* podano dodatkowo, że w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC dla pacjentów niestosujących leków z grupy MRA liczba pacjentów (%) z > 5-punktowym pogorszeniem KCCQ-CSS wyniosła odpowiednio 533/1878 (28,4%) i 596/1866 (31,9%), a HR = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,98), a w grupie chorych stosujących takie leki odpowiednio 320/1119 (28,6%) i 363/1125 (32,3%), a HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02); p dla interakcji wyniosło 0,97;

^^^ w publikacji *Ferreira 2022a* podano dodatkowo, że w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC dla pacjentów niestosujących leków z grupy MRA liczba pacjentów (%) z > 5-punktową poprawą KCCQ-CSS wyniosła odpowiednio 951/1878 (50,6%) i 882/1866 (47,3%), a HR = 1,14 (95% CI: 1,00; 1,32), a w grupie chorych stosujących takie leki odpowiednio 577/1119 (51,6%) i 514/1125 (45,7%), a HR = 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52); p dla interakcji wyniosło 0,37.

\* obliczenia własne wnioskodawcy.

Ocenę jakości życia i nasilenia objawów choroby wykonano przy użyciu kwestionariusza KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

Powyższa tabela przedstawia wyniki z publikacji *Butler 2022a* dotyczące jakości życia i objawów choroby, parametry takie jak: RR/RB i RD wnioskodawca przeprowadził samodzielnie.

W najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS było niższe u pacjentów w grupie EMPA+SoC o odpowiednio, 11% RR = 0,89 NNT = 28, 14% RR = 0, NNT = 23 i 15% RR = 0,85 NNT = 21 w porównaniu z grupą kontrolną. Wszystkie opisane wyniki (także w ocenie po 12 i 32 tyg. leczenia) były IS.

Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 52 tygodniowym okresie obserwacji było wyższe u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 9% RB = 1,09 NNT = 24 9% RB = 1,09 NNT = 22 i 8% RB = 1,08 NNT = 27 w porównaniu z pacjentami w grupie placebo+SoC. Wszystkie wyniki (także w ocenie po 12 i 32 tyg. leczenia) były istotne statystycznie.

Pozostałe przedstawione wyniki wskazują ponadto, że dodanie empagliflozyny do SoC zwiększa także szansę uzyskania poprawy wskaźników KCCQ o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  punktów, czyli o dwukrotność i 3-krotność wartości stanowiącej minimalną różnicę istotną klinicznie – czyli poprawy wysoce istotnej klinicznie.

Szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy wyniku w KCCQ-CSS ( $\geq 5$  pkt) po 52 tygodniach była IS, o 19% większa u pacjentów w grupie EMPA+SoC (OR = 1,19 [95% CI: 1,07; 1,33]), podobnie było w przypadku KCCQ-TSS (OR = 1,20 [95% CI: 1,07; 1,33]) oraz KCCQ-OSS (OR = 1,16 [95% CI: 1,04; 1,29]).

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania EMPEROR-Preserved odnoszące się do innych surogatowych punktów końcowych: zmiany względem wartości początkowych: hemoglobiny glikowanej, hematokrytu, stężenia NT-proBNP, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi oraz kwasu moczowego. Dla wszystkich ww. parametrów obserwowane zmiany były IS korzystniejsze w grupie stosującej EMPA w porównaniu z placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.4.10 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPEROR-Preserved została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku ocenianego w badaniu.

Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane

W tabeli przedstawione zostały wyniki oceny ryzyka AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także częstość występowania poszczególnych AEs wybranych przez autorów AKL wnioskodawcy i zaprezentowanych w dostępnych publikacjach.

Okres obserwacji uwzględnionych zdarzeń niepożądanych obejmował okres leczenia oraz czas do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, natomiast dane dotyczące zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej oceniano w okresie do ukończenia badania.

**Tabela 21 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie EMPEROR-Preserved (Anker 2021)**

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	EMPA+SoC N=2 996	Placebo+SoC N=2 989			
≥1 zdarzenie niepożądane	2 574 (85,9%)	2 585 (86,5%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,5232	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5232	
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)	1 436 (47,9%)	1 543 (51,6%)	<b>0,93 (0,88; 0,98)</b> p = <b>0,0043</b>	<b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 28 (17; 87) p = <b>0,0043</b>	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	571 (19,1%)	551 (18,4%)	1,03 (0,93; 1,15) p = 0,5360	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5359	
<b>Najważniejsze zdarzenia niepożądane wybrane przez autorów publikacji</b>					
Niedociśnienie	311 (10,4%)	257 (8,6%)	<b>1,21 (1,03; 1,41)</b> p = <b>0,0189</b>	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> NNH = 57 (31; 336) p = <b>0,0186</b>	
Objawowe niedociśnienie	197 (6,6%)	156 (5,2%)	<b>1,26 (1,03; 1,54)</b> p = <b>0,0263</b>	<b>0,01 (0,00; 0,03)</b> NNH = 74 (40; 613) p = <b>0,0259</b>	
Ostra niewydolność nerek	363 (12,1%)	384 (12,8%)	0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3924	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3923	
Kwasica ketonowa†	4 (0,1%)	5 (0,2%)	0,80 (0,21; 2,97) p = 0,7366	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7361	
Uszkodzenie wątroby	115 (3,8%)	155 (5,2%)	<b>0,74 (0,58; 0,94)</b> p = <b>0,0124</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b> NNT = 75 (42; 338) p = <b>0,0120</b>	
Epizod hipoglikemii <sup>^</sup>	ogółem	73 (2,4%)	78 (2,6%)	0,93 (0,68; 1,28) p = 0,6697	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6696
	u chorych z cukrzycą	63 (4,3%)**	66 (4,5%)**	0,95 (0,68; 1,34) p = 0,7791	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7791
	u chorych bez cukrzycy	10 (0,7%)**	12 (0,8%)**	0,83 (0,36; 1,92) p = 0,6657	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6653
Zakażenie dróg moczowych	297 (9,9%)	243 (8,1%)	<b>1,22 (1,04; 1,43)</b> p = <b>0,0163</b>	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> NNH = 57 (31; 301) p = <b>0,0160</b>	
Powikłane zakażenie dróg moczowych	57 (1,9%)	45 (1,5%)	1,26 (0,86; 1,86) p = 0,2365	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2353	
Zakażenie narządów płciowych	67 (2,2%)	22 (0,7%)	<b>3,04 (1,88; 4,90)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,02 (0,01; 0,02)</b> NNH = 67 (48; 113) p < <b>0,0001</b>	
Powikłane zakażenie narządów płciowych	8 (0,3%)	8 (0,3%)	1,00 (0,37; 2,65) p = 0,9963	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9963	
Złamania kości	134 (4,5%)	126 (4,2%)	1,06 (0,84; 1,35) p = 0,6256	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6255	
Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej‡	16 (0,5%)	23 (0,8%)	0,69 (0,37; 1,31) p = 0,2604	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2577	

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	EMPA+SoC N=2 996	Placebo+SoC N=2 989		
Hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas <sup>^^</sup>	195/2986 (6,5%)	235/2980 (7,9%*)	<b>0,83 (0,69; 0,99)</b> p = 0,0433 HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> NNT= 74 (38; 2310) p = 0,0429

\*Obliczenia własne wnioskodawcy

\*\*W AW przedstawiono inne odsetki, w owej tabeli przedstawiono odsetki podane w aneksie do publikacji Anker 2021

† wszystkie zdarzenia odnotowano u pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem cukrzycy;

^ niepożądane zdarzenie hipoglikemii ze stężeniem glukozy  $\leq 70$  mg/dl lub wymagające pomocy medycznej;

^^ dane z publikacji *Ferreira 2022b*;

‡ wg definicji badacza.

Co najmniej jedno, dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 85,9% pacjentów stosujących empagliflozynę oraz u 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej, różnice między porównywanymi grupami (tj. EMPA vs PLC) nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic dla porównania EMPA vs PLC w zakresie częstości występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia.

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo (47,9% vs 51,6%; NNT=28).. Wartość NNT równa 28 wskazuje, że w czasie terapii empagliflozyną trwającej około 26 miesięcy w grupie 28 pacjentów można uniknąć 1 dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi przez wnioskodawcę, istotnie statystycznie częściej podczas terapii EMPA+SoC, w porównaniu do ramienia placebo+SoC występowało: niedociśnienie (NNH=57), objawowe niedociśnienie (NNH=74), zakażenie dróg moczowych (NNH=57) oraz zakażenie narządów płciowych (NNH=67). Natomiast istotnie statystycznie rzadziej występowały podczas terapii empagliflozyną niż podczas terapii placebo: uszkodzenia wątroby (NNT=75) i hiperkaliemia (NNT=74).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały, że ich częstość między obydwoimi grupami była porównywalna.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy

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

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszkukał strony EMA, URPL, FDA, PRAC w dniu 19 października 2022 r. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie własne dotyczące komunikatów bezpieczeństwa.

Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

#### EMA

Dokument EMA, dotyczący planu zarządzania ryzykiem leku Jardiance, jako ważne zidentyfikowane ryzyka związane z przyjmowaniem preparatu, wymienia: hipoglikemię (która może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób), w sytuacji, w której lek jest przyjmowany z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca.

#### URPL

Na stronie internetowej odnaleziono 4 komunikaty bezpieczeństwa z lat 2015-2019 dotyczące inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna (URPL 2015, URPL 2016a, URPL 2016b, URPL 2019).

W komunikacie do fachowych pracowników ochrony zdrowia z 09 września 2015 r., poinformowano o ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2 (URPL 2015).

U pacjentów odnotowano występowanie ciężkich, w tym zagrażających życiu, przypadków kwasicy ketonowej, których objawy miały nietypowy charakter, z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, co mogło skutkować opóźnieniem rozpoznania i włączenia właściwego leczenia.

W komunikacie URPL 2016a stwierdzono, że występują nietypowe objawy kwasicy ketonowej jak nudności, wymioty, brak łaknienia, ból brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, splątanie, nietypowe zmęczenie lub uczucie senności.

W kolejnym komunikacie URPL 2016b opublikowano komunikat EMA, mający na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej, w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy.

Komunikat URPL 2019 wskazuje na ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera (martwiczego zapalenia powięzi krocza), rzadkiej, ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu infekcji, u chorych stosujących inhibitory SGLT2.

### FDA

Na stronie FDA odnaleziono dokument, który wskazuje najczęstsze (występujące u co najmniej 5% chorych) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance: zakażenia dróg moczowych i u kobiet grzybiczych zakażeń narządów płciowych.

W dokumencie zawarto także ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszenia objętości płynów, urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, zgorzeli Fourniera, grzybiczych zakażeń narządów płciowych oraz reakcji nadwrażliwości (FDA 2022a).

### PRAC

Odnaleziono dokumenty z lat 2021-2022 (PRAC 2022e, PRAC 2022d, PRAC 2022c, PRAC 2022b, PRAC 2022a, PRAC 2021f, PRAC 2021e, PRAC 2021d, PRAC 2021c, PRAC 2021b, PRAC 2021a).

PRAC 2022e wskazuje na ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego, w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

PRAC 2022d informuje o konieczności aktualizacji ChPL, poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171.

PRAC 2022b wskazuje na przedłożenie końcowego raportu z 5-letniego badania PASS 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyko występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej.

PRAC 2021e wskazuje na dodanie poprawki do protokołu badania 1245.96: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka ostrego uszkodzenia wątroby, ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek, poważnych powikłań zakażeń układu moczowego, zakażeń narządów płciowych, cukrzycowej kwasicy ketonowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących empagliflozynę w porównaniu do inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4.

PRAC 2021d przedstawia raport z analizy interim badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego, w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

PRAC 2021b przedstawia raport z analizy interim badania 1245.146, dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyko występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej.

W pozostałych dokumentach PRAC wskazuje się na zmiany oraz wyniki analiz uwzględnione w aktualnym ChPL Jardiance.

### Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Jardiance (ostatnia aktualizacja 06.09.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu empagliflozyną należą:

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



### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie EMPEROR-Preserved z randomizacją, które porównywało stosowanie empagliflozyny vs placebo. Badanie EMPEROR-Preserved charakteryzowało się wysoką jakością w skali Jadad punktacja wynosiła 5/5 punktów, ryzyko błędu określono jako niskie.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa EMPA w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, stosujących SoC.

Istotność statystyczną, świadczącą o przewadze stosowania empagliflozyny nad placebo uzyskano w punktach końcowych odnoszących się do częstości wystąpienia zgonów z przyczyn CV i/lub hospitalizacji z powodu HF; częstości wizyt na SOR lub na izbie przyjęć z powodu pogorszenia niewydolności serca; zgon bez względu na przyczynę oraz wystąpienia hospitalizacji z przyczyny CV. Stwierdzono również istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA na korzyść terapii empagliflozyną od 12. do 148. tygodnia. W ramieniu badania stosującego empagliflozynę wykazano IS mniejszy średni spadek szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej niż w grupie stosującej placebo. Jednocześnie nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami w częstości wystąpienia pogorszenia czynności nerek oraz występowania schyłkowej choroby nerek. Ogólnie, zgodnie z wynikami badania EMPEROR-Preserved, stosowanie EMPA wiąże się z podwyższeniem jakości życia pacjentów. Przewagę pod względem bezpieczeństwa stosowania EMPA wykazano głównie w punktach końcowych, wiążących się z redukcją częstości wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Głównymi ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę były: brak większej liczby badań oceniających skuteczność kliniczną stosowania EMPA we wnioskowanej populacji, jak również krótki (26-miesięczny) okres obserwacji głównego badania EMPEROR-Preserved. Analitycy zwracają również uwagę na małą liczebność populacji w badaniu stanowiącej klasę NYHA IV – 0,2%, a także z całkowitej populacji 76% było rasy białej, a 44,9% pacjentów pochodziło z Europy.

Aktualnie w Agencji oceniany jest produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) w zbliżonym wskazaniu – 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.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) 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).”

##### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis).

##### Porównane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie empagliflozyny (EMPA) stosowanej jako terapia dodana do leczenia podstawowego (EMPA + SoC), względem stosowania samego leczenia podstawowego (SoC). W skład leczenia podstawowego wchodzi substancje: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), beta-blokery, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), antagoniści receptora mialokortykoidowego (MRA), iwabradyna oraz antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNi, nier refundowane w omawianym wskazaniu – pominięte w AE wnioskodawcy).

##### Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywni horyzont czasowy, który ustalono na ok 28 lat. Przyjęty na podstawie średniej wieku pacjentów włączanych do badania klinicznego EMPEROR-Preserved (72 lata) – w wariancie podstawowym pacjenci na koniec przyjętego horyzontu czasowego będą średnio w wieku 100 lat.

W analizie wrażliwości testowano wybrane krótsze długości horyzontu czasowego (20 lat oraz 10 lat).

##### Model analizy

W AE wnioskodawcy wykorzystano model ekonomiczny przygotowany w skoroszycie Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA, mający charakter modelu semi-Markowa. Zaadoptowano model globalny do warunków polskich, uwzględniając koszty jednostkowe, stopy dyskontowania oraz próg opłacalności. Dodatkowo wnioskodawca wykonał weryfikację wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny umieszczonych w modelu, wykonując przeglądy systematyczne badań.

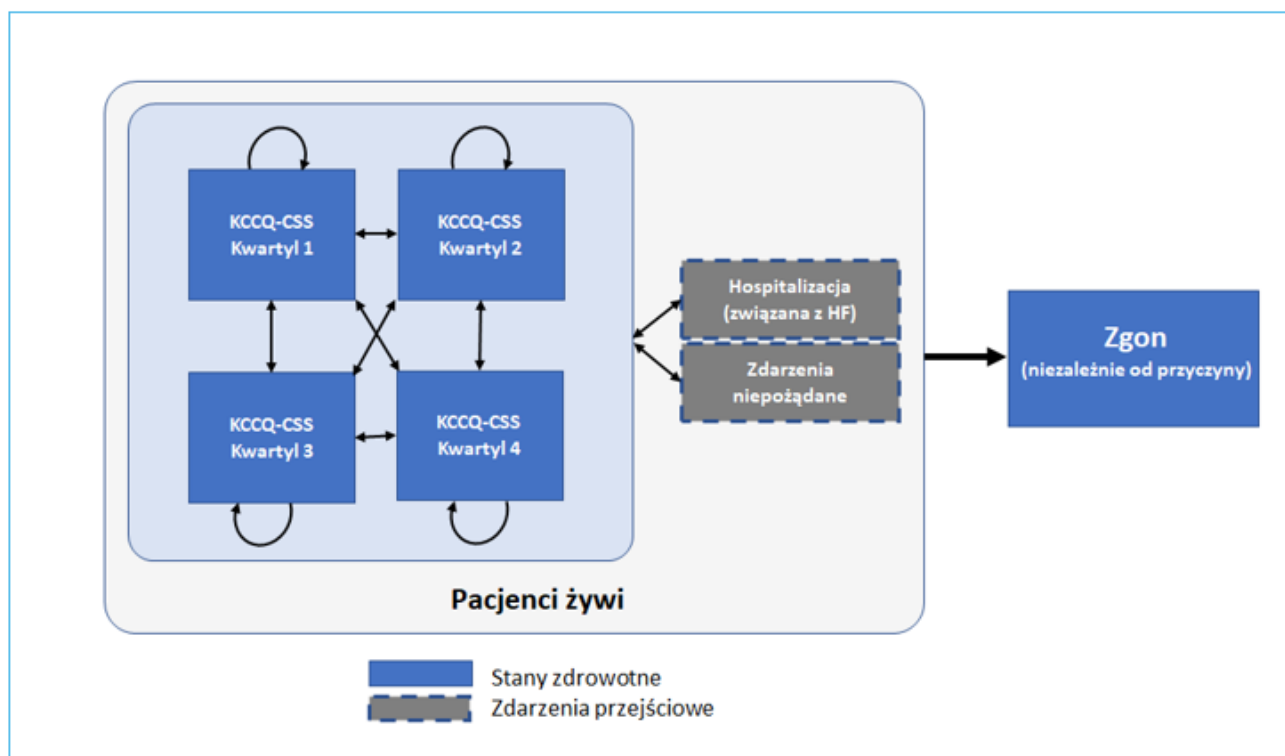
W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące stany zdrowia:

- stany zdrowotne reprezentowane przez poszczególne etapy choroby, definiowane jako jeden z czterech kwartyli KCCQ-CSS, pomiędzy którymi pacjent wchodzący do modelu może się przemieszczać:
  - kwartyl 1: od 0 do < 55,73;

- kwartył 2: od 55,73 do < 73,96;
- kwartył 3: od 73,96 do < 88,02;
- kwartył 4: od 88,02 do 100;
- Stany przejściowe, obniżające wartości użyteczności zdrowia:
  - hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
  - zdarzenia niepożądane;
- Zgon – stan terminalny.

Pacjenci w zerowym cyklu wchodzą do stanu odpowiadającym proporcjom pacjentów obserwowanych w ramach badania klinicznego EMPEROR-Preserved. W każdym następnym cyklu (trwający w modelu 1 miesiąc) pacjenci mogą przejść do niższego (pogorszenie stanu), wyższego (polepszenie stanu) kwartyłu, pozostać w dotychczasowym lub przejść do stanu zgon. Zdarzenia niepożądane i hospitalizacje traktuje się w modelu jako stany przejściowe. Śmiertelność dostosowywano na podstawie dwóch modeli parametrycznych – śmiertelność związana z ASCVD oraz śmiertelność ogólną.

W modelu uwzględniono, że w każdym cyklu dany odsetek pacjentów bezpowrotnie zaprzestaje leczenie empagliflozyną. Ci pacjenci kontynuują dotychczasowe leczenie SoC, więc koszty i efekty zdrowotne naliczane są identycznie do ramienia komparatora.



Stratyfikacja według KCCQ-CSS: kwartył 1: od 0 do < 55,73, kwartył 2: od 55,73 do < 73,96, kwartył 3: od 73,96 do < 88,02, kwartył 4: od 88,02 do 100;

**Rysunek 1. Schemat działania modelu ekonomicznego wnioskodawcy**

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy modelowano osobno śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz śmiertelność związaną z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV). Wartości dla obydwu parametrów zaciągnięto z badania głównego EMPEROR-Preserved. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny modelowano w celu oszacowania długości czasu przeżycia pacjenta w modelu. Śmiertelność związaną z CV wykorzystano w modelu w celu wyliczenia kosztów zgonu (w tym hospitalizacji) związanego z tego typu zdarzeniami. Następnie obliczono różnice pomiędzy dwoma wymodelowanymi dla obydwu wymienionych śmiertelności. Różnicę tę stanowią pacjenci, którzy zmarli w modelu z powodu innego niż CV i zgodnie z założeniami wnioskodawcy ci pacjenci nie generują różniących kosztów związanych ze zgonem.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badania EMPEROR-Preserved, opisanego w publikacji Anker 2021.

W analizie podstawowej wykorzystano charakterystykę populacji ITT: przyjęto populację wchodzącą do modelu jako pacjentów, którzy średnio ukończyli 71,9 lat, płeć męską stanowiło 55%, a rasa biała 76% chorych oraz założono, że 49% miało cukrzycę typu drugiego. Uwzględniono następujący rozkład ciężkości choroby wg klasyfikacji NYHA: NYHA II – 81,5%; NYHA III – 18,1%; NYHA IV – 0,3%.

Prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowotnymi (kwartyle KCCQ-CSS) oszacowano na podstawie wyników obserwacji w 12. 32. oraz 52. tygodniu badania EMPEROR-Preserved. Macierze prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowotnymi w modelu, wraz z ich wartościami, przedstawiono w rozdziale 6.2 AE wnioskodawcy.

Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca (hHF) również przyjęto na podstawie stwierdzonej liczebności hospitalizacji raportowanych w badaniu EMPEROR-Preserved. Dla ramienia empagliflozyny uwzględniono częstość równą [redacted] zdarzenia na 100 pacjento-lat, a w grupie kontrolnej (SoC): częstość równą [redacted]

„Przeprowadzono oddzielną analizę przeżycia dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV, z ang. cardio-vascular) oraz dla śmiertelności ogólnej.” W ramach analizy przeżycia dla śmiertelności populacji pacjentów, do danych pierwotnych z badania EMPEROR-Preserved, dopasowano standardowo wykorzystywane w analizach HTA modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gomperta oraz uogólniony gamma (ostatecznie przyjęty w analizie podstawowej). W modelu uwzględniono analizę przeżycia ogólnego oraz związanego z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. „Ostatecznie w modelu ekonomicznym dokonano stratyfikacji zgonów według przyczyny na zgony związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz zgony z nimi niezwiązane. Liczbę zgonów w drugiej z przytoczonych kategorii obliczono jako różnicę pomiędzy zgonami bez wyszczególnienia przyczyny (śmiertelność ogólna) oraz zgonami z przyczyn CV.”

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi grupami pod względem śmiertelności. Na podstawie wartości statystycznych kryteriów dopasowania zgodnych z AIC oraz BIC wybrano dla analizy podstawowej model Weibulla, w ramach analizy wrażliwości testowano model Gomperta i model log-logistyczny. Analogicznie dla śmiertelności związanej ze zdarzeniami CV (sercowo-naczyniowymi) również dobrano model Weibulla. Śmiertelność w modelu jest zmienna i zależy od stanu zdrowotnego chorego, w jakim w danym cyklu się znajduje.

W ramach badania EMPEROR-Preserved leczenie przerwało w grupie interwencyjnej [redacted] pacjentów, a w grupie kontrolnej [redacted] (nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania). Analogicznie do prognozy przeżycia całkowitego w modelu – dla modelowania przerywania leczenia przez chorych leczonych empagliflozyną w omawianym wskazaniu, jako najbardziej zbliżony do stanu rzeczywistego, przyjęto model uogólniony gamma. W ramach analizy wrażliwości testowano modele Weibulla oraz wykładniczy.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: zakażeń dróg moczowych, zakażeń narządów płciowych, ostrej niewydolności nerek, urazu wątroby, zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, niedociśnienia, zdarzeń hipoglikemicznych oraz złamań kości. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.6 AE wnioskodawcy.

### Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca;
- koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt leku Jardiance, zawierającego empagliflozynę oszacowano na podstawie danych otrzymanych od wnioskodawcy. Koszty leków wchodzących w SoC zaczerpniętego z aktualnego na dzień złożenia wniosku

Obwieszczenia MZ. Koszt „optymalnego leczenia farmakologicznego” SoC przeliczono, uwzględniając udziały substancji czynnych stosowanych przez pacjentów w ramach badania EMPEROR-Preserved. Dawkowanie przyjęto na podstawie odpowiadającym im preparatom Charakterystykom Produktów Leczniczych. Koszty SoC zaktualizowano i są zgodne z danymi przedstawionymi w Obwieszczeniu z 21 grudnia 2022 r. Wraz z Obwieszczeniem MZ z 20.02.2023 r. zmieniły się ceny za opakowanie leków zawierających romipryl (+5%) oraz enalapril (-5%). Odsetek stosowanych w ramach SoC substancji czynnych u pacjentów zaczerpnięto z badania EMPEROR-Preserved:

Uwzględniono dodatkowo fakt, że w Polsce w sytuacji obecnej brak jest refundowanych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNi), takich jak np. sakubityryl/walsartan (produkt leczniczy Entresto) (MZ 22/08/2022). Na potrzeby analizy kosztów wyzerowano stosowanie leków z grupy ARNi, co jest zgodne z ich obecnym statusem refundacyjnym w Polsce. Udziały ARNi uwzględniono jedynie w kosztach dla perspektywy wspólnej.

Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia – wizyta u lekarza specjalisty – oszacowano na podstawie kosztu jednostkowego świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu” t(DSOZ 61/2022). Wnioskodawca przyjął założenie, że lekarz prowadzący będzie raz miesięcznie oceniał stan pacjenta, dodatkowo raz w miesiącu będzie podlegał ocenie zdrowia przez lekarza specjalistę kardiologa. Zgodnie z danymi NFZ z 2021 roku średnio na jednego pacjenta przypada 2,1 wizyty na rok w poradni kardiologicznej. W ramach kosztów diagnostyki oraz monitorowania leczenia w modelu uwzględniono wyłącznie koszty wizyt lekarskich. Wnioskodawca wskazał, że miało to na celu uniknięcie podwójnego naliczania kosztów w przypadku leczenia zdarzeń niepożądanych oraz hospitalizacji.

Miesięczna częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca oszacowano na podstawie badania EMPEROR-Preserved. Koszt hospitalizacji określono na podstawie średniego kosztu hospitalizacji w ramach JGP z rozpoznaniem ICD-10 I50 w 2020 roku. Dla kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono trzy parametry: leczenie ambulatoryjne, hospitalizacji oraz odsetka zdarzeń leczonych w warunkach szpitalnych. W przypadku ostrej niewydolności nerek i złamań kości 100% pacjentów będzie wymagało opieki szpitalnej, dla pacjentów z urazem wątroby i zdarzeniami hipoglikemicznymi połowa przypadków będzie wymagała owej opieki – pozostali otrzymają wyłącznie leczenie ambulatoryjne. Pacjentom z zakażeniem dróg moczowych, zakażeniem narządów płciowych, zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej oraz niedociśnieniem przysługiwać będzie wyłącznie leczenie ambulatoryjne.

### Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy zastosowano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie analizy QoL w ramach badania EMPEROR-Preserved, w ramach której oceniano:

- czas od ostatniej hospitalizacji związanej z HF, według stratyfikacji: < 1 miesiąca, 1-2 miesiące, 2-4 miesiące i 4-12 miesięcy od zdarzenia;
- wystąpienie co najmniej jednego AE uwzględnionego w modelu;
- stan zdrowia określony według kwartyli KCCQ-CSS (w ocenie wyjściowej oraz zaktualizowane),
- charakterystyki pacjenta: płeć, wiek (w stratyfikacji na dwie grupy według wieku granicznego 65 lat), przynależność do regionu geograficznego, niewydolność serca z przyczyn niedokrwiennej, rasa, odnotowane w wywiadzie migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz wskaźnik BMI.

W modelu uwzględniono „disutility” tj. spadek jakości życia związany z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Dla trzech zdarzeń: zakażenia narządów płciowych, niedociśnienia oraz zdarzenia hipoglikemicznego, przyjęto wartości disutility uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego użyteczności wykonanego przez wnioskodawcę (Sullivan 2016, Peasgood 2016).

Wartościom uzyskanym w ramach badania EMPEROR-Preserved przypisano wartości użyteczności korzystając z polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonego metodami TTO (z ang. *time trade-off*) oraz DCE (ang. *discrete choice experiment*) (Golicki 2021).

### Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wartości najważniejszych parametrów uwzględnionych w AE wnioskodawcy (patrz rozdz. 10.1 AE wnioskodawcy).

Tabela 22. Wykaz wybranych założeń i parametrów uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
<b>Parametry ogólne</b>		
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) – populacja ITT zgodna z <i>EMPEROR-Preserved</i>	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Jardiance
Oceniana interwencja	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance) jako terapia dołączona ( <i>add-on</i> ) do standardu leczenia (SoC)	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Jardiance
Komparator	Standard leczenia (SoC)	<i>APD Jardiance 2022</i>
Próg opłacalności	175 926 zł/QALY	<i>Ustawa 2011</i>
Perspektywa analizy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perspektywa płatnika publicznego,</li> <li>Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców</li> </ul>	<i>MZ 08/01/2021</i>
Struktura modelu ekonomicznego	Zdefiniowana według kwartyli rozkładu oceny KCCQ-CSS w ramach badania <i>EMPEROR-Preserved</i> .	Założenie wnioskodawcy – jest to struktura zgodna z drugorzędowym punktem końcowym badania <i>EMPEROR-Preserved</i>
Horyzont czasowy	Dożywotni (około 28 lat)	Horyzont dożywotni rekomendowany przez wytyczne <i>AOTMiT 2016</i> . Średni wiek pacjenta wyniósł 71,89 lat, modelowano przeżycie do momentu osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat.
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie wnioskodawcy Dodatkowo uwzględniono korektę połowy cyklu
Dyskontowanie	<u>Roczna stopa dyskonta:</u> Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5,0%	<i>Wytyczne AOTMiT 2016</i>
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
Charakterystyka populacji docelowej	Zgodna z charakterystyką kohorty ITT badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	Badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami modelu	Określone na podstawie zmian zaobserwowanych w trakcie obserwacji w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> .	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Częstość hospitalizacji związanych z niewydolnością serca	Model Poissona oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> .	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (niezależnie od przyczyny zgonu)	Model Weibulla oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> .	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (zgony związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi)	Model Weibulla oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> .	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Przeżycie całkowite (zgony niezwiązane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi)	Różnica pomiędzy śmiertelnością ogólną (niezależnie od przyczyny zgonu) oraz związaną ze zdarzeniami CV. Uwzględniono również korektę o śmiertelność w populacji ogólnej.	Obliczenia wnioskodawcy
Czas do przerwania leczenia	Model uogólniony gamma oparty o dane z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> .	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	rozdział 6.6 AE wnioskodawcy	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
<b>Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia</b>		

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Użyteczności przypisane stanom zdrowia wyszczególnionym w modelu	<u>Stany zdrowia:</u> KCCQ-CSS: Kwartyl 1: 0,745 KCCQ-CSS: Kwartyl 2: 0,810 KCCQ-CSS: Kwartyl 3: 0,846 KCCQ-CSS: Kwartyl 4: 0,860 (Zgon: 0,000)	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem hospitalizacji HF	-0,229	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne Wnioskodawcy)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	rozdz. 8.1.2 AE wnioskodawcy	Analiza statystyczna danych z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane poufne od Wnioskodawcy) Dodatkowe źródła: <i>Sullivan 2016</i> , <i>Peasgood 2016</i>
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania jednostkowego Jardiance, 28 tab. a 10 mg	Perspektywa płatnika publicznego: [redacted] Perspektywa wspólna: [redacted]	Wnioskowane warunki objęcia refundacją (rozdz. 3 AE wnioskodawcy)
Instrument dzielenia ryzyka	[redacted]	Wnioskowane warunki objęcia refundacją (rozdz. 3 AE wnioskodawcy)
Miesięczny koszt leczenia przewlekłej niewydolności serca z wykorzystaniem leków wchodzących w skład standardowej opieki zdrowotnej	<b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania..</b> w AE wnioskodawcy	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie <i>MZ 22/08/2022</i> oraz <i>NFZ 08/06/2022</i>
Koszt wizyty lekarskiej w ramach monitorowania leczenia	Wizyta w ramach POZ: 0,00 zł Wizyta u specjalisty (kardiologa): 75,00 zł	<i>DSOZ 61/2022</i>
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca	4 562,57 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , <i>DSOZ 41/2022</i>
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 46. w AE wnioskodawcy	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> oraz <i>DSOZ 61/2022</i>
Koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi	5 255,02 zł	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , <i>DSOZ 41/2022</i>

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ, analiza użyteczności kosztów

Parametr	bez RSS		z RSS	
	EMPA+SoC	SoC	EMPA+SoC	SoC
Koszt leczenia [PLN]	21 982	17 225*		
Koszt inkrementalny [PLN]	4 757			
Efekt [QALY]	5,55	5,45		
Efekt inkrementalny [QALY]	0,091			
ICUR [PLN/QALY]	52 011*			

\*Wyniki przedstawione przy uwzględnieniu kosztów SoC obowiązujących z Obwieszczenia MZ z 20 lutego 2023 r. Obliczenia zawarte w modelu o nazwie Jardiance\_HF\_Model AE\_BIA\_AR v\_1.2\_akt\_obw\_i\_progu

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS [redacted] z RSS. Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji [redacted]

#### Perspektywa wspólna

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna, analiza użyteczności kosztów

Parametr	bez RSS		z RSS	
	EMPA+SoC	SoC	EMPA+SoC	SoC
Koszt leczenia [PLN]	26 992	19 839*		
Koszt inkrementalny [PLN]	7 153			
Efekt [QALY]	5,55	5,45		
Efekt inkrementalny [QALY]	0,091			
ICUR [PLN/QALY]	78 205*			

\*Wyniki przedstawione przy uwzględnieniu kosztów SoC obowiązujących z Obwieszczenia MZ z 20 lutego 2023 r. Obliczenia zawarte w modelu o nazwie Jardiance\_HF\_Model AE\_BIA\_AR v\_1.2\_akt\_obw\_i\_progu

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 78 205 PLN/QALY bez RSS [redacted] z RSS. Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, [redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7

<sup>6</sup> 175 926 PLN



ustawy,

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy wspólnej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: 315,80 PLN bez RSS z RSS.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie EMPEROR-Preserved porównujące skuteczność kliniczną stosowania EMPA+SoC względem PLC+SoC – brak aktywnego komparatora).

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Uwzględniono również alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów. Testowano w sumie 13 wariantów, każdy zakładający minimalną założoną wartość oraz maksymalną.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności przedstawiono w rozdz. 10.2 AE wnioskodawcy.

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej miały zmiany następujących parametrów:

- wpływ EMPA na śmiertelność ogólną, pochodzący z błędu standardowego regresji;
- wpływ EMPA na śmiertelność CV, pochodzący z błędu standardowego regresji;
- wpływ EMPA na częstość hospitalizacji, pochodzący z błędu standardowego regresji;
- obniżenie użyteczności hHF,- 95% CI przypisanego rozkładu beta w ramach PSA;

W poniższej tabeli przedstawiono warianty jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości, dla czterech czynników najbardziej wpływających na wynik ICUR. Szczegółowe wyniki dla wszystkich wariantów przedstawiono w rozdz. 12.1 AE wnioskodawcy.

**Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - perspektywa NFZ, wariant z RSS**

Parametr	Wyniki inkrementalne*		ICUR (PLN/QALY)*
	Całkowity koszt (PLN)	Wynik zdrowotny (QALY)	
Analiza podstawowa		0,091	
Wpływ EMPA na śmiertelność ogólną - wariant minimalny		0,253	
Wpływ EMPA na śmiertelność ogólną - wariant maksymalny		0,081	
Wpływ EMPA na śmiertelność CV – wariant minimalny		0,098	
Wpływ EMPA na częstość hospitalizacji – wariant minimalny		0,100	

<sup>7</sup> 175 926 PLN

**Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - perspektywa wspólna, wariant z RSS**

Parametr	Wyniki inkrementalne		ICUR (PLN/QALY)
	Całkowity koszt (PLN)	Wynik zdrowotny (QALY)	
Analiza podstawowa	[REDACTED]	0,091	[REDACTED]
Wpływ EMPA na śmiertelność ogólną - wariant minimalny	[REDACTED]	0,253	[REDACTED]
Wpływ EMPA na częstość hospitalizacji – wariant maksymalny	[REDACTED]	0,081	[REDACTED]
Obniżenie użyteczności – wariant minimalny	[REDACTED]	0,085	[REDACTED]
Wpływ EMPA na częstość hospitalizacji – wariant minimalny	[REDACTED]	0,100	[REDACTED]

\*Wyniki przedstawione przy uwzględnieniu kosztów SoC obowiązujących z Obwieszczenia MZ z 20 lutego 2023 r. Obliczenia zawarte w modelu o nazwie Jardiance\_HF\_Model AE\_BIA\_AR v\_1.2\_akt\_obw\_i\_progu

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały alternatywne wartości dotyczące wpływu EMPA na śmiertelność ogólną zarówno dla wariantu minimalnego, jak i maksymalnego, odpowiednio o [REDACTED] w perspektywie NFZ oraz o [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

#### Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 10.3 AE wnioskodawcy.

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Na wykresach zaznaczono wynik analizy podstawowej, średniego wyniku analizy probabilistycznej oraz wszystkich uzyskanych iteracji analizy.



**Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**



### Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Wyniki przedstawione przy uwzględnieniu kosztów SoC obowiązujących z Obwieszczenia MZ z 20 lutego 2023 r. Obliczenia zawarte w modelu o nazwie Jardiance\_HF\_Model AE\_BIA\_AR v\_1.2\_akt\_obw\_i\_progu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi:

- bez RSS:
  - z perspektywy płatnika publicznego: [redacted]
  - z perspektywy wspólnej: [redacted]
- z RSS:
  - z perspektywy płatnika publicznego: [redacted]
  - z perspektywy wspólnej: [redacted]

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne dla populacji ogólnej badania EMPEROR-Preserved. Zgodnie z wynikami AKL wyniki dla tej populacji są zgodne z wynikami dla populacji wnioskowanej (chorzy stosujący terapię odpowiadającą leczeniu dotychczasowemu – SoC) z wyjątkiem stosowania leków z grupy ARNi, nierefundowanych w Polsce.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię prawidłowo porównano z terapią standardową (jako terapię dodaną). Jedyną różnicą jest brak refundacji leków ARNi w Polsce – leków stosowanych w badaniu EMPEROR-Preserved. Koszty stosowania leków grupy ARNi nie zostały włączone do analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Odnaleziono badanie udowadniające wyższość wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, z prawidłowym wykorzystaniem słów kluczowych oraz operatorów logicznych Boyle'a.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną (w tym analizę kierunkową, w ramach której testowano alternatywne wartości wybranych parametrów oraz analizę scenariuszową, w której testowano alternatywne założenia wnioskodawcy) i probabilistyczną analizę wrażliwości.

### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- Głównym ograniczeniem analizy jest „konieczność przyjęcia arbitralnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się efektu leczenia, tempa progresji niewydolności serca czy też częstotliwości z jaką obserwowane są istotne klinicznie zdarzenia, jak hospitalizacje bądź efekty niepożądane”
- „Istotną różnicą pomiędzy badaniem a warunkami refundacyjnymi w Polsce jest natomiast możliwość stosowania leków z grupy ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny). W ramach badania *EMPEROR-Preserved* leki z grupy ARNi przyjmowało około 2% pacjentów, natomiast w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia brak jest preparatów z tej grupy objętych refundacją”;
- nie wykazano jednak istotności statystycznej powyższych różnic pomiędzy ramionami badania *EMPEROR-Preserved* – *EMPA* vs. *SoC* w zakresie obniżenia śmiertelności związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. „W modelu ekonomicznym uwzględniono różnice w śmiertelności pomimo braku istotności statystycznej.” W ramach analizy wrażliwości testowano brak efektu empagliflozyny na redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodów CV. W ramach tego testu wykazano, że ICUR dla obydwu perspektyw jest [ ] niż w analizie podstawowej i nie zmienia treści wnioskowania.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii skojarzonej *EMPA*+*SoC* uwzględniono *SoC*. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w skojarzeniu z *SoC*. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne dla populacji ogólnej badania EMPEROR-Preserved, z wykorzystaniem alternatywnych wartości przedstawionych za pomocą rozkładów modelujących przejścia pacjentów w całkowitym horyzoncie czasowym analizy. Alternatywne wartości rozkładów, wraz z uwzględnieniem ich 95% przedziałów ufności testowano w ramach analizy wrażliwości.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodnie są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 22 sierpnia 2022 r.). Koszty romiprylu i enalaprylu zostały zmienione wraz z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA (Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2023 r.). Analitycy Agencji uwzględnili w modelu ekonomicznym aktualne ceny za leki zawierające owe substancje czynne, zmiany te nie wpłynęły na wynik analizy ekonomicznej.

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Głównym ograniczeniem AE była konieczność przyjęcia ekstrapolowanych wyników skuteczności leczenia empagliflozyną we wnioskowanej populacji. Istnieje istotna różnica między populacją leczoną w badaniu EMPEROR-Preserved a populacją leczoną w Polsce – brak refundacji leków z grupy ARNi w populacji wnioskowanej w Polsce, a także przyjęcie wyników skuteczności klinicznej w modelu z badania, w którym, zgodnie z opisem populacji, 76% stanowiło rasę białą oraz 46% chorych pochodziło z Europy. Dodatkowo, wnioskowana jest populacja leczona w klasie NYHA II-IV, pacjenci ze stwierdzoną klasą NYHA IV stanowili jedynie 0,3% całkowitej populacji badania. Populacja polska, w której miałby być refundowany lek Jardiance może różnić się charakterystyka od populacji badanej w EMPEROR-Preserved. Zgodnie z uzyskanymi przez wnioskodawcę opiniami eksperckimi dot. powszechności stosowania ARNi w omawianej populacji (pomimo braku refundacji) wynosi od 5-15%. Wnioskodawca zdecydował się nie włączać do modelu kosztów naliczanych przez zakup ARNi przez pacjentów we własnym zakresie, ze względu na niepewności związane z różnicami w cenach leków ARNi. Nie jest możliwe również oszacowanie różnicy w skuteczności leczenia we wnioskowanej populacji w Polsce przy braku stosowania ARNi. Pomimo stwierdzonego niskiego odsetka pacjentów, którzy stosować będą ARNi (2,2%), świadczy to o różnicy pomiędzy analizami pod względem doboru komparatorów. W ramach analizy wrażliwości nie testowano żadnych wariantów zakładających stosowanie ARNi w populacji polskiej.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych oraz analizowano poprawność formuł obliczeniowych wprowadzonych do arkusza Excel. Walidację wewnętrzną opierano również na analizie wrażliwości, poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian tych wartości parametrów.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu porównano dane oszacowane w modelu (przeżycie całkowite i skumulowane prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) z danymi uzyskanymi w badaniu EMPEROR-Preserved oraz opisanymi w publikacji Anker 2021. Zgodnie z przedstawionym zestawieniem wyników (rozdział 9.3 AE wnioskodawcy) oszacowania nie odbiegają istotnie od danych uzyskanych w badaniu ( $\pm 1\%$ ).

W ramach analizy konwergencji, dokonano porównania modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje Jiang 2022, Krittayaphong 2022, Lou 2022 oraz Zhou 2022, w których uwzględniono ocenianą interwencję w porównaniu do leczenia standardowego. We wszystkich analizach wykazano, iż terapia empagliflozyną w połączeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z samym leczeniem optymalnym jest kosztowo efektywna (ICUR poniżej przyjętego w analizach prognozy opłacalności) w leczeniu chorych na przewlekłą niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Wraz z Obwieszczeniem MZ z 20.02.2023 r. zmieniły się ceny za opakowanie leków zawierających romipryl (+5%) oraz enalapril (-5%). Analitycy Agencji wprowadzili do modelu aktualne koszty SoC. Zmiany te nie wpłynęły na wyniki analizy ekonomicznej.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, niezależnie od rozpatrywanej perspektywy (NFZ i wspólnej) [REDACTED]

Wyniki CUA wykazały, że z perspektywy płatnika publicznego stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS [REDACTED] z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki CUA wykazały, że z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 78 205 PLN/QALY bez RSS [REDACTED] z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Głównym ograniczeniem AE była konieczność przyjęcia ekstrapolowanych wyników skuteczności leczenia empagliflozyną we wnioskowanej populacji. Istnieje istotna różnica między populacją leczoną w badaniu EMPEROR-Preserved a populacją leczoną w Polsce – brak refundacji leków z grupy ARNi w populacji wnioskowanej w Polsce, a także przyjęcie wyników skuteczności klinicznej w modelu z badania, w którym, zgodnie z opisem populacji, 76% stanowiło rasę białą oraz 46% chorych pochodziło z Europy. Dodatkowo, wnioskowana jest populacja leczona w klasie NYHA II-IV, pacjenci ze stwierdzoną klasą BYHA IV stanowili jedynie 0,3% całkowitej populacji badania.

W ramach poprzedniego raportu oceniającego skuteczność kliniczną i opłacalność leku Jardiance w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z 2022 roku, w ramach analizy wrażliwości, testowano warianty dla identycznych zmiennych. Wyniki analizy wrażliwości były zbliżone z wynikami przedstawionymi w niniejszej AWA.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>8</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy wspólnej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>9</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: 315,80 PLN bez RSS [REDACTED] z RSS. [REDACTED]

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej (prowadzące do zmiany wnioskowania) mają alternatywne wartości dotyczące wpływu empagliflozyny na śmiertelność ogólną, śmiertelność związana z CV, częstość hospitalizacji i wartości dotyczące użyteczności zdrowotnych.

Obecnie w Agencji oceniania w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu jest dapagliflozyna, lek Forxiga. [REDACTED]

<sup>8</sup> 175 926 PLN

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance) w leczeniu 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 > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 4-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji w lipcu 2023 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez.

Empagliflozyna obecnie nie jest refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu – jest refundowana w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub; uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub; obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; w 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. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że empagliflozyna będzie refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0 doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”.

Aktualnie dorośli pacjenci we wnioskowanym wskazaniu leczeni są tzw. leczeniem standardowym SoC (ang. *Standard of Care*). Do terapii tej należą inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), blokery receptora angiotensyny II (ARB), beta-blokery, mineralokortykoidy (MRA), iwabradyna (IVA), glikozydy naparstnicy oraz antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ARNi).

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, w którym produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) nie jest, zgodnie z obecną sytuacją (MZ 20/02/2023) refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową będą stosowali SoC. W scenariuszu istniejącym zakładany brak refundacji empagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową będzie miał miejsce w całym okresie czterech lat horyzontu czasowego analizy;
- nowy, zakładający finansowanie produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyny) w populacji wnioskowanej. Nowy scenariusz zakłada, że wnioskowana interwencja będzie stopniowo rozpowszechniać się w terapii przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, aż do osiągnięcia udziałów docelowych. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy stosowanie EMPA jest terapią dodaną do SoC, więc w scenariuszu nowym udziały SoC się nie zmienią.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy polegało na określeniu:

Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej, przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji w oparciu o dane dotyczące chorobowości z 2018 roku (...) oraz parametry epidemiologiczne zawarte w odnalezionych źródłach.”

**Tabela 28. Oszacowanie populacji docelowej, zgodnie z założeniami wnioskodawcy**

Lp.	Parametr	Odsetek	Założenie/źródło
1			
2			
3			
4			
5			

Poniżej w tabeli przedstawiono procentowy udział poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład SoC, stosowanych w ramach badania EMPEROR-Preserved.



**Tabela 29. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje wchodzące w skład SoC w badaniu EMPEROR-Preserved.**

Strategia leczenia	Średni odsetek pacjentów stosujących leki w ramach optymalnej farmakoterapii HFpEF/HFmrEF
ACEi	40%
Beta-blokery	86%
ARB	39%
MRA	37%
Iwabradyna	1%
ARNi	2%

W Tabeli 29. w AWB wnioskodawcy dla scenariusza nowego przedstawiono odsetki przejęcia rynku przez empagliflozynę wraz z redukcją odsetka pacjentów stosujących SoC. W rozumieniu analityków Agencji jest to błędne przedstawienie informacji – niezgodne z założeniami wnioskodawcy o stosowaniu EMPA jako terapię dodaną. W modelu nadesłanym przez wnioskodawcę skład oraz rozpowszechnienie SoC nie ulega zmianie między scenariuszem istniejącym oraz nowym, tzn. przez wszystkie lata horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 100% pacjentów przyjmuje SoC.

Do wyżej wymienionych grup lekowych włączono następujące substancje czynne:

- inne leki kardiologiczne – iwabradyną;
- inhibitory konwertazę angiotensyny – ramipryl;
- leki beta-adrenolityczne – nebiwol, bisoprolol oraz winian metoprololu;
- antagoniści angiotensyny II – walsartan;
- antagoniści aldosteronu – spironolakton.

**Komentarz analityka Agencji:** Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca postanowił nie uwzględniać udziałów rynkowych dapagliflozyny (Forxiga) oraz kanagliflozyny (Invokana), które w dniu złożeniu wniosku nie posiadały zarejestrowanego wskazania w omawianej populacji. zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie EMA, w lutym 2023 roku zarejestrowane wskazanie leku Forxiga rozszerzono o zbliżone wskazanie. Dokładne podejście Agencji do owej kwestii przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA).

Udziały rynkowe EMPA w następnych latach oparto na podstawie wykonanej przez wnioskodawcę ankiety, przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Na podstawie uzyskanych odpowiedzi wyliczono średnią arytmetyczną odsetka wysycenia rynku przez empagliflozynę. W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego przyjęto odpowiednio najniższe i najwyższe uzyskane w ramach odpowiedzi odsetki.

**Tabela 30. Procentowy udział wysycenia rynku przez EMPA w horyzoncie czasowym analizy**

	I rok	II rok	III rok	IV rok
Udział % wysycenia rynku przez EMPA	■	■	■	■

### Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków (SoC i Jardiance);
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty hospitalizacji związanych z niewydolnością serca;
- koszt zgonu związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dane kosztowe zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Wszystkie kategorie kosztów zawartych w analizach, ich wielkości oraz źródła danych, z których korzystano w AWB wnioskodawcy opisane zostały w rozdziale 8. AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono szacowaną liczebność populacji określonej we wniosku i stosującą lek Jardiance w scenariuszu nowym. Dane te zostały zaktualizowane przez wnioskodawcę wraz z uzupełnieniem, będącym odpowiedzią na pismo ws. wymagań minimalnych.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Wariant z RSS</b>				
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Refundacja Jardiance				
Koszty inkrementalne				
<b>Wariant bez RSS</b>				
Scenariusz istniejący	385 803 119	392 793 788	399 781 006	406 764 775
Scenariusz nowy	394 742 133	418 797 153	444 344 532	478 442 200
Refundacja Jardiance	10 016 489	29 137 713	49 935 047	80 317 154
Koszty inkrementalne	8 939 014	26 003 365	44 563 526	71 677 425

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

w wariantcie z RSS:

- w wariantcie bez RSS: 8,94 mln PLN w I roku, 26,00 mln PLN w II roku, 44,56 mln PLN w III roku i 71,68 mln PLN w IV roku;

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Wariant z RSS</b>				
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Refundacja Jardiance				
Koszty inkrementalne				
<b>Wariant bez RSS</b>				
Scenariusz istniejący	540 658 622	550 455 240	560 247 020	570 033 968

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz nowy	554 245 259	589 978 424	627 980 271	678 978 332
Refundacja Jardiance	14 664 113	42 657 532	73 104 772	117 584 093
Koszty inkrementalne	<b>13 586 638</b>	<b>39 523 184</b>	<b>67 733 251</b>	<b>108 944 364</b>

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego i pacjenta. Wydatki te wyniosą:

w wariantcie z RSS

- w wariantcie bez RSS: 13,59 mln PLN w I roku, 39,52 mln PLN w II roku, 67,73 mln PLN w III roku i 108,94 mln PLN w IV roku;

Wyniki dla wariantów minimalnych i maksymalnych zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej z MZ, rejestrów chorych oraz badań dotyczących zostały uzupełnione o dane przedstawione w AWA Forxiga oraz międzynarodowe badania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodny z wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek ma stanowić terapię dodaną, udziały leków zawartych w SOC nie ulegną zmianie. W Tabeli 29 w AWB wnioskodawcy dla scenariusza nowego przedstawiono odsetki przejęcia rynku przez empagliflozynę wraz z redukcją odsetka pacjentów stosujących SoC. W rozumieniu analityków Agencji jest to błędne przedstawienie informacji – niezgodne z założeniami wnioskodawcy o stosowaniu EMPA jako terapię dodaną. W modelu nadesłanym przez wnioskodawcę skład oraz rozpowszechnienie SoC nie ulega zmianie między scenariuszem istniejącym oraz nowym, przez wszystkie lata horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 100% pacjentów przyjmuje SoC.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie wpływu na budżet przyjęto, iż w perspektywie wspólnej będą naliczane koszty stosowanie ARNi
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Jardiance nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, nie pokrywa jednak dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości, wraz z przedstawieniem wariantów minimalnego i maksymalnego

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

Wnioskodawca jako ograniczenia wymienił:

- „głównym ograniczeniem analizy jest oszacowanie udziałów rynkowych empagliflozyny w kolejnych latach refundacji w oparciu [redacted]”
- „oszacowanie liczebności populacji obarczone jest niepewnością wynikającą z braku aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na niewydolność serca oraz brak wyników w podziale na LVEF”;
- „oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące chorobowości z 2018 roku, natomiast do oszacowania liczebności chorych na niewydolność serca z LVEF > 40% wykorzystano wyniki publikacji z 2013 roku”;
- „odsetek chorych z eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zaczerpnięto z publikacji opisującej charakterystykę kliniczną pacjentów hospitalizowanych, natomiast informacje o pacjentach z ciężkością objawów niewydolności serca II-IV w skali NYHA pomimo stosowanego leczenia pozyskano z badania kwestionariuszowego”;

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca jako ograniczenie wskazał fakt oszacowania poziomu przejęcia rynku przez lek Jardiance, opierające się wyłącznie na [redacted]

[redacted]. Jako ograniczenie wnioskodawca wskazuje również brak danych dla populacji polskiej dotyczącej rozpowszechnienia oraz zapadalności na niewydolność serca z rozróżnieniem na stopnie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił w obliczeniach faktu wygaśnięcia ochrony rynkowej leku Jardiance. W ramach wariantów skrajnych testowano tylko alternatywne udziały EMPA, nie testowano alternatywnych liczebności populacji. Alternatywne dane dot. szacowania liczebności populacji testowano wyłącznie w ramach jednego scenariusza analizy wrażliwości (mniejszy odsetek chorych z HF z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF (>40%). Wnioskodawca wskazał, że oszacowanie liczebności populacji docelowej "obarczone jest niepewnością", co nie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości w szerszym zakresie.

Zgodnie z informacjami podanymi na stronie EMA dotyczącego leku Forxiga, dapagliflozyna została zarejestrowana we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. Biorąc to pod uwagę oraz fakt, że w podobnym wskazaniu wpłynął wniosek o refundację leku Forxiga, w przyszłości może on stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla empagliflozyny, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane dla pojedynczego pacjenta, zawarte w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia, będącego odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych zaktualizował koszty stosowania SoC zgodnie ze zmianami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ z 21.12.2022 r. Ceny SoC ponownie zmieniły się wraz z Obwieszczeniem MZ z 20.02.2023 r. w następujący sposób: koszty enalaprylu wzrosły średnio o 5%, koszty lizynoprylu spadły średnio o 5%, zmiana ta nie spowodowała różnic w ostatecznych wynikach analizy wpływu na budżet.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego uzyskano poprzez wykorzystanie alternatywnych wysokości udziałów rynkowych w kolejnych 4 latach ewentualnej refundacji leku Jardiance, oszacowane na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych, ankietowanych przez wnioskodawcę. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym obliczono średnią arytmetyczną z uzyskanych odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych. W wariantach minimalnym i maksymalnym zastosowano odsetki wskazane przez poszczególnych ekspertów. W ramach analizy wrażliwości testowano w sumie 11 scenariuszy zakładające: alternatywną cenę zbytu netto leku Jardiance, brak wzrostu chorobowości HF, wykładniczy wzrost chorobowości HF, alternatywny wskaźnik compliance dla EMPA, koszty zdarzeń wyłącznie dla 1. roku leczenia, koszty zdarzeń średnioroczne z 5 lat leczenia, alternatywne oszacowanie rozpowszechnienia LVEF >40%, założenie o leku Jardiance stanowiącym podstawę limitu w grupie oraz uwzględnienie średniej ceny punktu rozliczeniowego.

Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie obejmujące proponowany instrument podziału ryzyka. Dodatkowo przedstawiono cztery scenariusze pochodzące z deterministycznej analizy wrażliwości wykonanej przez wnioskodawcę, najbardziej wpływające na wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego.

**Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ z RSS [PLN]**

Wariant	Wynik inkrementalny			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
wartość analizy podstawowej, udziały EMPA: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
wariant minimalny, udziały EMPA: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
wariant maksymalny, udziały EMPA: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny wskaźnik compliance dla EMPA 55%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny wskaźnik compliance dla EMPA 86%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu Jardiance - 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak wzrostu chorobowości HF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna z RSS [PLN]

Wariant	Wynik inkrementalny			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
wartość analizy podstawowej, udziały EMPA: ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
wariant minimalny, udziały EMPA: ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
wariant maksymalny, udziały EMPA: ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny wskaźnik compliance dla EMPA 55%	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny wskaźnik k compliance dla EMPA 86%	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu Jardiance +10%	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu Jardiance -10%	██████████	██████████	██████████	██████████

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie alternatywnych parametrów dotyczących udziałów na rynku leku Jardiance, alternatywnej wartości compliance oraz alternatywnej wartości dla cen zbytu leku Jardiance. Dodatkowo dla perspektywy NFZ wykazano zmianę wynoszącą ██████████ dla wariantu zakładającego brak wzrostu chorobowości HF. Wszystkie wyniki dla każdej przyjętej alternatywnej wartości parametrów zostały przedstawione w rozdziale 12. AWB wnioskodawcy. Żadna zmiana parametrów nie wpływa na wnioskowanie – wprowadzenie do refundacji ocenianej technologii lekowej powoduje dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego i pacjenta.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analitycy Agencji wprowadzili do modelu aktualne z Obwieszczenia MZ z 20.02.2023 r. koszty SoC. Zmiany te nie wpłynęły na wyniki analizy wpływu na budżet.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że empagliflozyna, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowana w ramach refundacji aptecznej, w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Główne ograniczenia analizy wynikają z dostępności alternatywnych danych epidemiologicznych możliwych do wykorzystania w analizie: polskich, międzynarodowych badań oraz opinii ekspertów zawartych w wykonanym przez Agencję AWA, wpływające na wysokość dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji MZ o refundacji leku. Omawiane alternatywne odsetki dotyczące populacji, w której oceniana technologia lekowa mogłaby być oceniana zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości w postaci wariantu maksymalnego i minimalnego oraz poprzez założenie o alternatywnych odsetkach populacji pacjentów z LVEF >40%. Wnioskodawca w ramach ograniczeń wymienił brak dokładnych danych dla populacji polskiej dotyczącej wnioskowanej populacji. W związku z tym, zdaniem analityków Agencji, w ramach analizy wrażliwości powinny być testowane dodatkowe warianty zakładające alternatywne założenia dotyczące oszacowywania populacji.

Warto też zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami podanymi na stronie EMA dotyczącymi leku Forxiga, dapagliflozyna została zarejestrowana we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. Ponadto, aktualnie w agencji oceniany jest wniosek refundacyjny dla leku Forxiga (dapagliflozyna ) w podobnym wskazaniu. W związku z powyższym, dapagliflozyna w przyszłości może stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla leku Jardiance, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), 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 > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę”.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła 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 > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Jardiance, empagliflozin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, 1 warunkowo pozytywną i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną (lecz niewielką) dodatkową korzyść płynącą ze stosowania empagliflozyny w ocenianym wskazaniu jako terapia dodana do SoC, w szczególności obniżenia częstości hospitalizacji i ostrego uszkodzenia nerek. W rekomendacji negatywnej IQWiG 2022 podkreślono brak dodatkowej korzyści stosowania Jardiance dla subpopulacji stanowiącej chorych z niewydolnością serca z współistniejącą cukrzycą typu drugiego oraz brakiem stwierdzonej przewlekłej choroby nerek. W rekomendacji warunkowo pozytywnej wskazuje się na konieczność obniżenia kosztu stosowania empagliflozyny tak, aby stosowanie leku nie było droższe niż stosowanie dapagliflozyny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku Jardiance we wnioskowanym

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść i uzasadnienie
g-BA 2022 (Niemcy)	<p>W porównaniu stosowania empagliflozyny jako terapia dodana, w rekomendacji wskazuje się na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• żadne istotne dla oceny korzyści związane z śmiertelnością pacjentów;</li> <li>• korzyść odpowiednio w przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ogólnej hospitalizacji i ostrego uszkodzenia nerek;</li> <li>• brak różnic istotnych dla oceny korzyści w zakresie jakości życia opartej na zdrowiu;</li> <li>• przewagę w stosowaniu empagliflozyny w ciężkich zdarzeniach niepożądanych (związanych z hospitalizacjami wynikającymi z niewydolności serca).</li> </ul> <p>G-BA wskazuje na dodatkową korzyść płynącą z wprowadzenia leku Jardiance do refundacji w omawianym wskazaniu.</p>
IQWiG 2022 (Niemcy)	<p>Pozytywna decyzja o finansowanie <b>leku Jardiance</b> w subpopulacji chorych z PNS z LVEF &gt; 40%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez przewlekłej choroby nerek i bez cukrzycy typu II,</li> <li>• z przewlekłą chorobą nerek i z cukrzycą typu II,</li> <li>• z przewlekłą chorobą nerek i bez cukrzycy typu II (IQWiG 2022).</li> </ul>
IQWiG 2022 (Niemcy)	<p>Brak wykazanej dodatkowej korzyści dla subpopulacji stanowiącej pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca z współistniejącą cukrzycą typu drugiego oraz brakiem stwierdzonej przewlekłej choroby nerek.</p>
HAS 2022 (Francja)	<p>HAS uważa, że lek JARDIANCE (empagliflozyna) zapewnia niewielką poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR IV) w strategii leczenia objawowych dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność serca z LVEF &gt; 40%</p> <p>Ocenę opiera się na:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazaniu w badaniu <i>EMPEROR</i> wyższości empagliflozyny w porównaniu z placebo w wybranej populacji pod względem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmniejszenie pierwszego zdarzenia istotnego klinicznie złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego łączącego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca, z wielkością efektu uznaną za istotną i zobiektywizowaną przez bezwzględną różnicę 3,3% (HR=0,79; 95% CI [0,69; 0,90], p=0,0003), pomimo braku wykazanego wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i samą śmiertelność ogólną,</li> <li>○ zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (początkowej i nawrotowej), drugorzędowy punkt końcowy, z HR=0,73; 95% CI [0,61; 0,88; p=0,0009],</li> </ul> </li> <li>• braku solidnych danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków na temat jakości życia, która w tej chorobie jest szczególnie obniżona,</li> <li>• znanym profilem bezpieczeństwa flozyn, charakteryzującym się w szczególności infekcjami narządów płciowych, amputacjami, zgorzełą Fourniera (jeden przypadek), zgłoszonym w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i>, u pacjentów z niewydolnością serca, cukrzycą typu 2.</li> </ul>
<b>NICE 2023</b>	W trakcie oceny, planowany termin rekomendacji: 21.06.2023 r.
<b>SMC 2023</b>	W trakcie oceny, planowany termin rekomendacji: 8.05.2023 r.
<b>NCPE 2022</b>	Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca rozważenie refundacji empagliflozyny w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%.
<b>CADTH 2023</b>	Lek Jardiance powinien być refundowany tylko wtedy, gdy cena jest tańsza niż dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Jardiance należy przepisywać jako terapię dodaną do standardowej terapii przewlekłej niewydolności serca.
<b>Zorginstituut 2023</b>	Zorginstituut Nederland ocenił, czy można rozszerzyć warunki refundacji empagliflozyny (Jardiance) o pacjentów chorych z niewydolnością serca oraz LVEF >40%. Ten lek jest już wymieniony w systemie refundacji leków (GVS). Może być stosowany u niektórych pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca. Zorginstituut doradza Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (VWS, rozszerzenie obecnego warunku refundacji.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	99% refundacji	Nie
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	100% refundacji/ cena dla szpitala	Nie
Irlandia	Tak	100% refundacji	Nie
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	100% refundacji	Nie
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jardiance jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Holandii finansowanie leku Jardiance jest ograniczone do refundacji w ramach hospitalizacji. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.12.2022 r., znak PLR.4500.2136.2022.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 22.12.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: 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.

Oceniany lek miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej. Zaproponowano dla niego RSS.

### Problem zdrowotny

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

Przewlekła niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną ( bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu 1 msc.) , pogarszającą się lub niewyrównaną. Postać przewlekła i przemijająca najczęściej dominują wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca).

Niewydolność serca dzieli się na :

- 1) Skurczową i rozkurczową określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory; ostatnio dodatkowo wyróżniono niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową
- 2) Lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową) w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub w krążeniu dużym. Postaci te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym.

#### *Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF)*

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with preserved ejection fraction), zwanej też rozkurczową PNS, jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania.

#### *Niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)*

Wyróżniona w wytycznych ESC (2016) niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (heart failure with mid range ejection fraction- HFmrEF) jest postacią zróżnicowaną. Do tej kategorii zalicza się:

- chorych z dominującą dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją skurczową, wykazujących poza tym wyraźne podobieństwo do chorych z HFpEF,
- chorych uprzednio spełniających kryteria niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) u których wystąpił wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla empagliflozyny wskazał terapię standardową (SoC) +/- placebo, stosowaną w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. W ramach SoC uwzględniono następujące grupy leków : ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny), BB (beta-blokery), ARB (antagoniści receptora angiotensyny II), MRA (blokery receptora aldosteronowego), iwabradynę oraz ARNi (antagoniści receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu EMPEROR-Preserved, oceniającym skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do SoC we wnioskowanym wskazaniu wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, a także zwiększenie prawdopodobieństwa klinicznie istotnego

złagodzenia objawów niewydolności serca oraz poprawy funkcjonowania fizycznego chorych oraz kompleksowej poprawy jakości życia.

Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (I-rzędowy punkt końcowy) było IS, o 21% niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo: 415 (13,8%) vs 511 (17,1%), 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjentolat, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), p = 0,0003. Empagliflozyna także istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia rozszerzonego I-rzędowego punktu końcowego (czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylniej terapii diuretycznej, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF): HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85).

### Analiza bezpieczeństwa

U 85,9% pacjentów stosujących empagliflozynę wystąpiło co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane oraz u 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Względne ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nie było istotne statystycznie i wynosiło 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01), p = 0,5232.

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była znacząco niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo (47,9% vs 51,6%), względne ryzyko wynosiło 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98), p = 0,0043. Wartość NNT równa 28 wskazuje, że w czasie terapii empagliflozyną trwającej około 26 miesięcy w grupie 28 pacjentów można uniknąć 1 dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Istotnie statystycznie rzadziej występowały z kolei podczas terapii empagliflozyną: uszkodzenia wątroby i hiperkaliemia.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu empagliflozyną należą:

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

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) 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).”

Jako technikę analityczną przyjęto analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS [redacted] z RSS. Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

Z perspektywy wspólnej, stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 78 205 PLN/QALY bez RSS [redacted] z RSS. Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od uwzględnienia proponowanego RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>10</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy wspólnej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia

<sup>10</sup> 175 926 PLN

skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progno<sup>11</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: 315,80 PLN bez RSS [REDAKTOWANE] z RSS. [REDAKTOWANE]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie EMPEROR-Preserved porównujące skuteczność kliniczną stosowania EMPA+SoC względem PLC+SoC – brak aktywnego komparatora).

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały alternatywne wartości dotyczące wpływu EMPA na śmiertelność ogólną zarówno dla wariantu minimalnego, jak i maksymalnego, odpowiednio o [REDAKTOWANE] w perspektywie NFZ oraz o [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi:

- bez RSS:
  - z perspektywy płatnika publicznego: [REDAKTOWANE]
  - z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANE]
- z RSS:
  - z perspektywy płatnika publicznego: [REDAKTOWANE]
  - z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANE]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance) w leczeniu 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 > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)”.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

[REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS [REDAKTOWANE]

- w wariantcie bez RSS: 8,94 mln PLN w I roku, 26,00 mln PLN w II roku, 44,56 mln PLN w III roku i 71,68 mln PLN w IV roku;

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego i pacjenta. Wydatki te wyniosą:

[REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS [REDAKTOWANE]

- w wariantcie bez RSS: 13,59 mln PLN w I roku, 39,52 mln PLN w II roku, 67,73 mln PLN w III roku i 108,94 mln PLN w IV roku;

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie

[REDAKTOWANE]. Żadna zmiana parametrów nie wpływa na wnioskowanie – wprowadzenie do refundacji ocenianej technologii lekowej powoduje dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego i pacjenta.

<sup>11</sup> 175 926 PLN

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, 1 warunkowo pozytywną i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną (lecz niewielką) dodatkową korzyść płynącą ze stosowania empagliflozyny w ocenianym wskazaniu jako terapia dodana do SoC, w szczególności obniżenia częstości hospitalizacji i ostrego uszkodzenia nerek. W rekomendacji negatywnej IQWiG 2022 podkreślono brak dodatkowej korzyści stosowania Jardiance dla subpopulacji stanowiącej chorych z niewydolnością serca z współistniejącą cukrzycą typu drugiego oraz brakiem stwierdzonej przewlekłej choroby nerek. W rekomendacji warunkowo pozytywnej wskazuje się na konieczność obniżenia kosztu stosowania empagliflozyny tak, aby stosowanie leku nie było droższe niż stosowanie dapagliflozyny.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.



## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Anker 2021 Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2107038?articleTools=true> [data dostępu:08.03.2023]
- Anker 2022 Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9544587/pdf/EJHF-24-1400.pdf> [data dostępu:08.03.2023]
- Bohm 2022 Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109722049373?token=270893C07B39971F7AE4DEFB6643FC17426406E4166C010638169E7097384C490550B507C8C23FED98D62CC295A28491&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230308113712> [data dostępu:08.03.2023]
- Butler 2022 Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8763045/pdf/cir-145-184.pdf> [data dostępu:08.03.2023]
- Ferreira 2022 Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109722002492?token=B31D68B7071F501CC699441A6E7EC1EB7ACBA2E3136C4B7F72AFBB95A105155DA67902035FBAC26D94CDCAEBE0E63928&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230308114303> [data dostępu:08.03.2023]
- Filippatos 2022 Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9422757/pdf/cir-146-676.pdf> [data dostępu:08.03.2023]
- Golicki 2021 Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Polish Archives of Internal Medicine. Published online April 20, 2021. doi:10.20452/pamw.15943.
- Januzzi 2022 Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in EMPEROR-Preserved  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S221317792200302X?token=5BBD722CBBA6A0479628BBA21D13ED566306E0B565AC93F800999D649ADFB84E14B016E18851D575669196FA8A26EB9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230308114755> [data dostępu:08.03.2023]
- Packer 2020 Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, Brueckmann M, Jamal W, Pocock SJ, Anker S. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898542/pdf/EJHF-22-2393.pdf> [data dostępu: 08.03.2023]
- Peasgood 2016 Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Med Decis Making*. 2016;36(8):1020-1033. doi:10.1177/0272989X16658660
- Packer 2021 Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction  
<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824> [data dostępu: 08.03.2023]
- Pocock 2021 Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9796853/pdf/EJHF-24-1869.pdf> [data dostępu: 08.03.2023]
- Praska-Ogińska 2017 Praska-Ogińska A, Bednarski J. Clinical characteristic of 100 patients from pilot registry of heart failure patients hospitalized in the district hospital in Poland. *Folia Cardiologica*. 2017;12(4):337-341. doi:10.5603/FC.2017.0065

Puch-Walczak 2022	Puch-Walczak A, Bandosz P, Grodzicki T, et al. Prevalence of self-reported heart failure in the adult Polish population: results of the NATPOL 2011 study. Polish Archives of Internal Medicine. Published online January 4, 2022. doi:10.20452/pamw.16184
Sullivan 2016	Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. Value Health. 2016 Dec;19(8):1002-1008.
Zabojszcz 2013	Zabojszcz M, Ghrzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Research Programme, The Heart Failure Pilot Registry. European Heart Journal, 2013; 34 (suppl 1): P2474.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACC/AHA/HFSA 2022	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001063">https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001063</a> [data dostępu: 08.03.2023]
ESC) i (HFA) 2021	2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure <a href="https://watermark.silverchair.com/ehab368.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAtMwggLPBgkqkiG9w0BBwaggLAMIICvAIBADCCArUGCsqGSib3DQEhATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMCFRSBE47zdpasK5EAgEQgIIChvyPwwDyMIGjgNaUgedaNE7zbiHBLDANORXZKr275Fg3BGImjHZZ4WjA1eCEaAOC0J7YmopgBL0LuvrCLSao3rdYKycyBelhRU4Hdr9iQQWGFjqFyZ9CABLAwmlhJxS5yWPE0M9nSlr-R2e_-w4bKGVUz1Xhak0X85kX28fXG7IVKqdsTPuC6GmLdenzAu-bl9kMCO6nOdJ_M1-Mnh7IX7mE7bsiYbwm2pTSSUtnEz6TntHu7wRq0OPIKRzI3nS_IgVQ8EZIpQ4JbTdSqrIbHd4jzhhpab5g5aC8spyliMR8FN9vc6EAXJpJlrgvitn3OyrqalEogdCJ28DzcDesG_q5uk2SKbJTskpXtMeFB9wGf4ARr0ZDI7XWdtJeoxjf7r3Cel9bOsYqiv6_dFzWN_AXH9aVCKKIVSjgl88GcRkJE1Z2HpSzT6EZ1knSFdPeGTISDIbVeJHIouMuJk7JFkvg9R_Gf_rKbQQaLUNEG0pcahZykbY3hKxJGQc5nGHt8_rIV9I0A5BrUK9o8VYuZR0OJZVvn3_xkPNWAuwKycrRppMjgqth9tifpI0kFDzrnl3ugmp4bkatOYk8HiFYyEKwdYvwKf5VGAcirS45e1764BnHVs_nMAuhMgafsWXYWHah7m9Un4lhGf8BG6UAjSGIw5dpr2QOUvoNrM9n9f_WgSCU5orZKGuX_ykkEP3fhiVBCgAKrKJiwSDggKbQhJpoyr3tSCZwLo1aXgptif3GTcRc2I4a2oNY3e9wxe_EnbeFe91VRnEI4hFZDjw0AUicuP9gtvizYtSPrhcEyzwKLDsQaqdqMK4kA8_yhO9f4esX53KZOiAgXmOs">https://watermark.silverchair.com/ehab368.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAtMwggLPBgkqkiG9w0BBwaggLAMIICvAIBADCCArUGCsqGSib3DQEhATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMCFRSBE47zdpasK5EAgEQgIIChvyPwwDyMIGjgNaUgedaNE7zbiHBLDANORXZKr275Fg3BGImjHZZ4WjA1eCEaAOC0J7YmopgBL0LuvrCLSao3rdYKycyBelhRU4Hdr9iQQWGFjqFyZ9CABLAwmlhJxS5yWPE0M9nSlr-R2e_-w4bKGVUz1Xhak0X85kX28fXG7IVKqdsTPuC6GmLdenzAu-bl9kMCO6nOdJ_M1-Mnh7IX7mE7bsiYbwm2pTSSUtnEz6TntHu7wRq0OPIKRzI3nS_IgVQ8EZIpQ4JbTdSqrIbHd4jzhhpab5g5aC8spyliMR8FN9vc6EAXJpJlrgvitn3OyrqalEogdCJ28DzcDesG_q5uk2SKbJTskpXtMeFB9wGf4ARr0ZDI7XWdtJeoxjf7r3Cel9bOsYqiv6_dFzWN_AXH9aVCKKIVSjgl88GcRkJE1Z2HpSzT6EZ1knSFdPeGTISDIbVeJHIouMuJk7JFkvg9R_Gf_rKbQQaLUNEG0pcahZykbY3hKxJGQc5nGHt8_rIV9I0A5BrUK9o8VYuZR0OJZVvn3_xkPNWAuwKycrRppMjgqth9tifpI0kFDzrnl3ugmp4bkatOYk8HiFYyEKwdYvwKf5VGAcirS45e1764BnHVs_nMAuhMgafsWXYWHah7m9Un4lhGf8BG6UAjSGIw5dpr2QOUvoNrM9n9f_WgSCU5orZKGuX_ykkEP3fhiVBCgAKrKJiwSDggKbQhJpoyr3tSCZwLo1aXgptif3GTcRc2I4a2oNY3e9wxe_EnbeFe91VRnEI4hFZDjw0AUicuP9gtvizYtSPrhcEyzwKLDsQaqdqMK4kA8_yhO9f4esX53KZOiAgXmOs</a> [data dostępu:08.03.2023]
CaReMeUK 2021	<a href="http://www.cardionewsuk.org/careme-heart-failure-in-adults-diagnosis-management-algorithm/">http://www.cardionewsuk.org/careme-heart-failure-in-adults-diagnosis-management-algorithm/</a> [data dostępu:08.03.2023]
CCS-CHFS 2021	CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis <a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0828282X19315144?token=5B65FCD680DD29343616DF6870451C9B209E9DC8D88C5445D2902241860A8741AEBB8690CE7BD3DBA75AF82040E013E3&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20230308112632">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0828282X19315144?token=5B65FCD680DD29343616DF6870451C9B209E9DC8D88C5445D2902241860A8741AEBB8690CE7BD3DBA75AF82040E013E3&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20230308112632</a> [data dostępu:08.03.2023]
PTK 2021	Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca <a href="https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne_esc_2021_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosc_serca">https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne_esc_2021_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosc_serca</a> [data dostępu:08.03.2023]

### Pozostałe publikacje

ChPL Jardiance Szczeklik 2021	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance [data dostępu:08.03.2023]
Obwieszczenie MZ z 20.02.2023r.	Interna Szczeklika 2021, Szczeklik A., Gajewski P. MP Kraków 2021, wyd. 12
AWA Forxiga 2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
AWA Jardiance 2021	Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.21.2020 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 BIP AOTM 324/2020
	Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.21.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA BIP AOTM 160/2021

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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]  
[REDACTED] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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]  
[REDACTED] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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]  
[REDACTED] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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]  
[REDACTED] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Jardiance (empagliflozyna) stosowanego 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]  
[REDACTED] Kraków 2022, Wersja 1.0;
- Załącznik 6. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.4320.16.2022.MC.5 z dnia 27 stycznia 2023 r.
- Załącznik 7. Dodatkowe obliczenia Wnioskodawcy.