



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga (dapagliflozyna)**

we wskazaniu:

**przewlekła niewydolność serca u dorosłych
pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem
lewej komory serca lub powiększeniem lewego
przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml
(lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem
przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby
w klasie II-IV NYHA**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.5.2023

Data ukończenia: 4 maja 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 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 zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 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. 4 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 zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz AstraZeneca AB

Zakres wyłączenia jawności: dane Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz 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: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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

6MWT	Test 6-minutowego marszu (ang. 6-minutes walking test)
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AF	Migotanie/trzepotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation/flutter)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALF	Trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter)
AR	Analiza racjonalizacyjna
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker)
ARNI	Antagonista receptora dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	Analiza wpływu na budżet
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCB	Blokery kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers)
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD-EPI	The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRT	Terapia resynchronizująca
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CV	Sercowo-naczyniowe (ang. cardio-vascular)
CZN	Cena zbytu netto
DAPA	Dapagliflozyna
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
eGFR	Współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HbA1c	Hemoglobina glikowana
HF	Niewydolność serca (ang. heart failure)
HHF	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation for heart failure)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQR	Rozstęp kwartylny (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-CS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score
KCCQ-PL	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Physical Limitations (ocena ograniczeń fizycznych)
KCCQ-TS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (ocena objawów)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301 z późn. zm.)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
LY	Lata życia (ang. life years)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Na	Nie dotyczy (ang. not applicable)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
Nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
NYHA	New York Heart Association
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SGLT2	Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSS	Całkowity wynik nasilenia objawów
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UHFV	Nagła wizyta z powodu niewydolności serca (ang. urgent heart failure visit)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
3.7. Analiza wskazań dapagliflozyny i empagliflozyny	34
4. Ocena analizy klinicznej	39
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	56
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	62
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	67
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	70
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	86
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	90
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Kluczowe informacje i wnioski	96
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	101
13.	Źródła.....	102
14.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 1.03.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.111.2023.2.JKR
PLR.4500.112.2023.2.JKR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884
 - Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860
 - Wnioskowane wskazanie:
przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
-



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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884 – 
 - Forxiga, (dapagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860 – 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
Södertäljem S151 85
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1.03.2023 r., znak PLR.4500.111.2023.2.JKR, PLR.4500.112.2023.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 1.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884
- Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Ponadto, w zleceniu MZ wskazano, iż w związku z ocenianiem przez Agencję analogicznego wniosku dla empagliflozinum ocena powinna zawierać, opierającą się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoczonego wskazania dla obu części.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.04.2023 r., znak OT.423.0.5.2023.8.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.04.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDACTED], Warszawa, 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884 Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860
Kod ATC	A10BK01
Substancja czynna	Dapagliflozinum
Wnioskowane wskazanie	przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
Dawkowanie	<u>Niewydolność serca</u> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem białka SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.</p> <p>Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>

Źródło: ChPL Forxiga

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), lek Forxiga 10 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji oraz w opakowaniach oznakowanymi dniami tygodnia zawierającymi 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym.

Na terytorium Unii Europejskiej do obrotu dopuszczony jest również produkt Forxiga 5 mg, dostępny w blistrach z folii aluminiowej w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach oznakowanych dniami tygodnia zawierających 30 lub 90 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym.

Źródło: ChPL Forxiga, strona EMA

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12 listopada 2012 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. <u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Forxiga

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Forxiga nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Oceniano stosowanie leku Forxiga we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884, • Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zawarciu umowy cenowo-wolumenowej. Uzasadnienie (...) <u>Główne argumenty decyzji</u> Skuteczność kliniczna i użyteczność kosztowa uzasadniają refundację leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko związane z dużą i prawdopodobnie niedoszacowaną populacją chorych można ograniczyć za pomocą instrumentu dzielenia ryzyka w postaci umowy cenowo-wolumenowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów na dotychczas proponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. Pod uwagę wzięto wynki analizy klinicznej oparte na jednym randomizowanym badaniu (DAPA-HF) przeprowadzonym w populacji pacjentów ze stwierdzoną, udokumentowaną objawową (NYHA II-IV) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HfrEF – ang. heart failure with reduced ejection fraction) od co najmniej 2 miesięcy, leczoną farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano. Zważono, że wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowy punkt końcowy był na ogół spójny we wcześniej określonych podgrupach, w tym u pacjentów bez cukrzycy na początku badania, chociaż wydaje się, że efekt w populacji pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej NYHA był mniej korzystny (wynik nie był istotny

	<p>statystycznie) niż w populacji pacjentów w klasie II. Zidentyfikowane rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść wynajęca ze stosowania dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej Ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie, a efekt skuteczności jest większy. Ponadto znaczenie wydają się mieć również: płeć, objętość frakcji wyrzutowej, przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz obecność migotania lub trzepotania przedsionków w zapisie EKG.</p> <p>Interpretując uzyskane wyniki należy mieć również na uwadze, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci w klasie niewydolności serca wg NYHA od II do IV, jednak zgodnie z charakterystyką badania oraz informacją zamieszczoną w aktualnej wersji ChPL informacje dotyczące pacjentów w IV klasie niewydolności są ograniczone, w badaniu w grupie interwencyjnej pacjenci w IV klasie NYHA stanowili 0,8%.</p> <p>Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika i nie uwzględnia rozwiązań, które zabezpieczyłyby przed nadmiernym ryzykiem. Ponadto, część parametrów wykorzystanych przez wnioskodawcę do oszacowania populacji docelowej może budzić wątpliwości. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań. Ponadto parametr nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotności problemu zdrowotnego i możliwe korzyści wynajęca z niższego ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego niższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.</p>
--	--

Przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego był produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna). Treść stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu Jardiance

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 44/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509, 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 potwierdzoną w badaniu echokardiograficznym strukturalną chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową 30%, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie (...)</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udowodniona skuteczność kliniczna leku Jardiance (empagliflozyna). <p>Badanie kliniczne wysokiej jakości wykazało, że stosowanie empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Niemniej analiza wpływu na przeżycie nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny jak również z powodów sercowo-naczyniowych. Nie wykazano też istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny.</p> <p>Przewidywany wzrost docelowej populacji może być niedoszacowany, a co za tym idzie może to prowadzić do znacznego wzrostu obciążeń dla płatnika publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada stoi na stanowisku, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne pod warunkiem znaczącego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2023 z dnia 18 kwietnia 2023 r</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509 i finansowanie w istniejącej grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe – flozyny”, 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 lub przerost lewej komory) i wydawanie leku w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenionej na podstawie wyników 1 RCT – EMPEROR-Preserved. W badaniu nie odnotowano IS wpływu Jardiance względem PLC w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej – hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny – hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej <p>Odnotowano różnice IS względem PLC w odniesieniu do</p> <ul style="list-style-type: none"> – hospitalizacji z przyczyny niewydolności serca

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>– oceny nasilenia objawów przy użyciu kwestionariusza KCCQ-CSS w 52-tygodniowym okresie RB = 1,09 NNT = 24.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wskazuje na trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych w ramieniu EMPA+SoC w porównaniu do PLC+SoC, odpowiednio 2,2% i 0,7%. Wśród innych zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu interwencji względem komparatora występują zakażenie dróg moczowych, niedociśnienie i niedociśnienie objawowe.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że populacja osób LVEF >40% z ww. poziomem pro-BNP >300 pg/ml stanowiła 100% w badaniu klinicznym. Ok. 1/3 badanych stanowiły osoby z LVEF >60%, 1/3 – osoby z LVEF między 50 a 60%.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z RSS. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo opłacalności terapii EMPA+SoC w porównaniu z SoC na poziomie [REDAKTOWANE] %.</p> <p>Rozważono także wynik analizy wpływ na budżet płatnika publicznego. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z perspektywy NFZ i z uwzględnieniem RSS wg wnioskodawcy byłoby związane z dodatkowymi kosztami w wysokości około [REDAKTOWANE] roku refundacji.</p> <p>Rada Przejrzystości w swoim stanowisku wskazuje na ryzyko większego obciążenia budżetu płatnika publicznego niż prognozowana w związku ze znacznym niedoszacowaniem liczebności populacji korzystającej z ocenianej technologii.</p> <p>Rekomendacje kliniczne w większości nie zawierają zalecenia stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT2 (fiozyn) w analizowanym wskazaniu. Wyjątkiem są wytyczne amerykańskie (AHA-ACC-HFSA 2022). W rekomendacjach refundacyjnych wskazuje się na obecność korzyści ze stosowania EMPA w skojarzeniu z SoC, jednak jednocześnie podkreśla się ich niewielki wpływ. Wskazuje się na konieczność obniżenia kosztu stosowania empagliflozyny tak, aby stosowanie leku nie było droższe niż stosowanie dapagliflozyny.</p> <p>Wobec powyższego, ewentualna refundacja jest zasadna pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884 – [REDAKTOWANE] Forxiga, (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860 [REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla leku Forxiga.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy finansowania dwóch prezentacji produktu leczniczego Forxiga tj. tabl. powł. 10 mg, 30 tabl. oraz tabl. powł. 10 mg, 28 tabl.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Forxiga będzie on dostępny dla pacjentów w aptece na receptę [redacted] pacjenta.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Dla produktu Forxiga, 30 tabl., który jest obecnie finansowany w grupie limitowej: 251.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny* we wskazaniach obejmujących leczenie cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek oraz przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, wnioskowe warunki finansowania obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w [redacted]

Proponowane warunki refundacji obejmują także włączenie [redacted]

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

W ramach grupy limitowej 251.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny*, refundowane są jeszcze 2 leki:

- Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.
- Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniach:
 - cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
 - 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/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Produkt Invokana, nie jest zarejestrowany ani refundowany we wskazaniu obejmującym leczenie przewlekłej choroby serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%.

Natomiast produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, tj. 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).

Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji dotyczące produktu Jardiance w powyższym wskazaniu przedstawiono w rozdz. 3.1.1.3.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 7.04.2023 r. (znak OT.423.0.5.2023.8.KO) Agencja wskazała na brak przedstawiania uzasadnienia

Przy tym, należy zwrócić uwagę, że zgodnie informacjami przedstawionymi w złożonych wnioskach refundacyjnych,

Komentarz analityków Agencji:

W związku z oceną leku Forxiga we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (AWA nr OT.423.0.4.2023), pismem z dnia 26.04.2023 r. (znak: NFZ-DGL.6611.15.2023) NFZ przekazał informację o

3.2. Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50)

Definicja

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

Przewlekła niewydolność serca

Przewlekłą niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się 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 (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF); 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; LVEF \geq 50%)

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), zwanej też rozkurczową przewlekłą niewydolnością serca, 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; LVEF 41–49%)

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, *ang. heart failure with reduced ejection fraction*), 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 β -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),
- naprzemienność załamka T,
- nadciśnienie płucne,
- bezdech senny,
- zespół kruchości,
- depresja (Szczeklik 2021)

Klasyfikacja NYHA jest międzynarodową metodą oceny czynnościowej pacjentów z niewydolnością serca. Opisuje 4 klasy natężenia objawów niewydolności serca w zależności od okoliczności ich pojawienia się w trakcie podjęcia aktywności fizycznej lub nawet w stanie spoczynku. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7 Klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association

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

Źródło: AWA Jardiance 2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek wskazał, że *trudno jest jednoznacznie określić poniższe parametry z kilku względów. Niewydolność serca jest raportowana jednym kodem ICD-10. Nie ma żadnego różnicowania pomiędzy HFrEF, HFmrEF i HFpEF. Dopiero przygotowywana do wdrożenia klasyfikacja ICD-11 będzie pozwalać na tego typu różnicowanie. Na podstawie własnych danych kliniki można szacować, że nieco ponad 60% to pacjenci z HFrEF, pacjenci z HFmrEF stanowią ponad 20%, a pacjenci z HFpEF nie więcej niż 20%. U tych pacjentów stosowane są w praktyce standardowe wartości NT-proBNP potwierdzające rozpoznanie, czyli > 300 pg/ml. U pacjentów z HFpEF i migotaniem przedsionków często stosowany jest wyższy limit 600 pg/ml. Z tych względów poniższe wartości mogą jedynie szacować zakładając, że pacjentów takich jest nie więcej niż 40% spośród puli chorych z CHF. W danych z Polski można na rok 2018 znaleźć liczbę chorych z CHF 1,24 mln oraz 127 tys. nowych przypadków rocznie.*

Zgodnie z oszacowaniami ankietowanych ekspertów klinicznych populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana w przypadku objęcia jej refundacją może wynosić ok. 200-500 tys. pacjentów.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Dorośli pacjenci z rozpozną przewlekłą niewydolnością serca				
Obecna liczba chorych w Polsce	≈1,2-1,3 mln	niewydolność serca u 1,242 mln Polaków	1 240 000	750 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	≈0,13 mln	patrz poniżej	127 000	125 000
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	X	patrz poniżej	Okolo 70%	200 000
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Na podstawie Opinii ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Lelonek i wsp.: Kardiol Pol. 2022;80:239) Mapy potrzeb zdrowotnych MZ (https://basis.mz.gov.pl)	dane -2018 r. wg. Depart. Analiz i Strategii MZ; on-line	Szacunki własne	http://analizy.mz.gov.pl
Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA				
Obecna liczba chorych w Polsce	≈0,4-0,5 mln	Odsetek chorych z NS z frakcją wyrzutową >40%: ok. 50%, czyli 621 tys. chorych. % chorych z NS w klasie NYHA II-IV: 96,2%.	550 000	450 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 40-50 tys.	patrz poniżej	60 000	70 000
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Prawdopodobnie większość populacji pacjentów	patrz poniżej	Okolo 70%	100 000
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Na podstawie powyższej publikacji oraz 40% odsetka chorych z LVEF>40% (24% z HFmrEF i 16% z HFpEF) w populacji chorych ambulatoryjnych z niewydolnością serca wg rejestru ESC Heart Failure Long-Term Registry (Chioncel i wsp.: Eur J Heart Fail. 2017;19:1574)	Zabojszcz 2013 HF-PILOT 41% + wzrost na podstawie Framingham; wg. Sosnowska-Pasiarska B, i inni. (ESC-HF Pilot). Kardiol Pol. 2013;71(3):234-40.	Szacunki własne	Dane szacunkowe własne

Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA				
Obecna liczba chorych w Polsce	$\approx 0,4-0,5$ mln	a/ - odsetek chorych, u których oznaczono NT-proBNP: 36,8%; b/ - odsetek chorych z NT-proBNP>300 (AF/AFI >600): 91,6%. Na podstawie ww. danych epidemiologicznych można szacować liczbę chorych na ok. 200 tys.	450 000	200 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 40-50 tys.	liczba nowych pacjentów z niewydolnością serca będzie równoważona przez liczbę zgonów z powodu tej choroby. Obserwuje się narastającą liczbę zgonów z powodu NS oraz spadek chorobowości (wg. danych epidemiologicznych za lata 2016-2018.) [2018 r. wg. Depart. Analiz i Strategii MZ; on-line]	55 000	40 000
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Prawdopodobnie większość populacji pacjentów	około 30% z 200 tys. (szacunkowo) czyli 70 tys. pacjentów (maksymalnie jako docelowa populacja pacjentów, która skorzysta z refundacji dapagliflozyny)	Okolo 60%	40 000
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Stężenia NT-proBNP u chorych z niewydolnością serca i LVEF>40% są zwykle wyższe od podanych wartości odcięcia	dane -2018 r. wg. Depart. Analiz i Strategii MZ; on-line Zabojszcz 2013 HF-PILOT 41% + wzrost na podstawie Framingham; wg. Sosnowska-Pasiarska B, i inni. (ESC-HF Pilot). Kardiol Pol. 2013;71(3):234-40. dane rejestru Pilot i Long Term EORP - dane prof. Drożdża.	Szacunki własne	Dane szacunkowe własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 6 kwietnia 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania dapagliflozyny w przewlekłej niewydolności serca przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK);
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society of Cardiology (ESC);
 - American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (ACC/AHA);
 - Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Ze względu na fakt, iż substancje czynne z grupy flozyn, w tym dapagliflozyna (produkt Forxiga) oraz empagliflozyna (produkt Jardiance) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40% zostały zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2022 r. i 2023 r., na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono opracowania wytycznych klinicznych z okresu ostatnich 3 lat.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania odnoszące się do leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF/HFpEF): PTK 2022 (wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), ESC 2021 (wytyczne europejskie), ACC/AHA 2022 (wytyczne amerykańskie) oraz CCS-CHFS 2021 (wytyczne kanadyjskie). Wytyczne PTK 2022 oparto na wytycznych klinicznych ESC z 2021 r. W zaleceniach CCS-CHS 2021 omówiono jedynie postępowanie terapeutyczne w HFpEF.

Należy zauważyć, iż odnalezione opracowania zostały opublikowane przed datą publikacji wyników badania DELIVER oraz rejestracją dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

HFmrEF

Zgodnie z wytycznymi PTK 2022, ESC 2021 oraz ACC/AHA 2022 diuretyki stanowią terapię zalecaną u pacjentów z zastojem i HFmrEF (klasa zaleceń IC). Ponadto, wytyczne wskazują, iż w leczeniu HFmrEF można rozważyć zastosowanie ACEI, ARB, beta-adrenolityków, MRA i ARNI. Ponadto, w zaleceniach PTK 2022 oraz ESC 2021 wymieniane jest również połączenie sakubitrylu i walsartanu (klasa zaleceń IIb).

Zalecenia PTK 2022 oraz ESC 2021 nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny u pacjentów HFmrEF.

Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w wytycznych ACC/AHA z 2022 roku (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved dla empagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa).

HFpEF

W wytycznych PTK 2022 i ESC 2021, w populacji pacjentów z HFpEF zalecane jest stosowanie leków moczopędnych w przypadku występowania objawów zastoju (preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż diuretyki tiazydowe mogą być przydatne w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego w hipokaliemii) oraz podtrzymanie terapii chorób współistniejących.

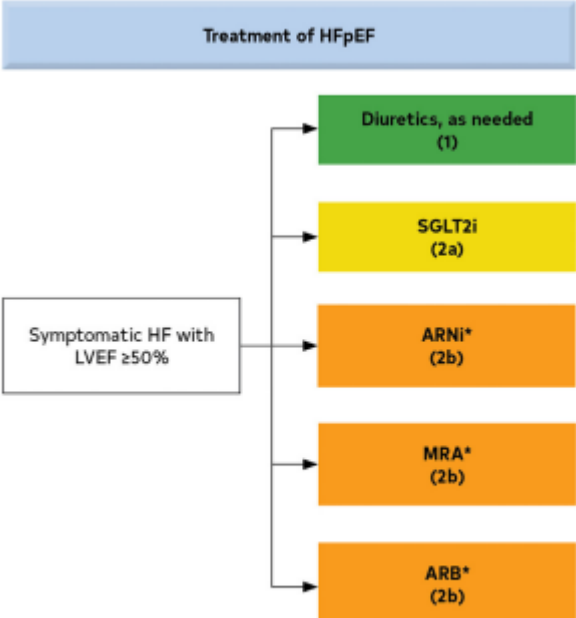
Zgodnie z zaleceniami ACC/AHA 2022, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń IC), wskazuje się, iż w leczeniu HFpEF można rozważyć zastosowanie ARB, MRA oraz ARNI (klasa zaleceń IIb). Inhibitory SGLT2 mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa).

Wytyczne CCS-CHS 2021 wskazują, że pacjenci z HFpEF mogą odnieść korzyści z zastosowania sakubitrylu/walsartanu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. 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>Farmakoterapia do rozważenia u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową</p> <table border="1" data-bbox="376 797 979 1279"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa^a</th> <th>Poziom^b</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>^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych 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> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <table border="1" data-bbox="376 1738 979 1957"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa^a</th> <th>Poziom^b</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>^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych Skróty: HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p>	Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	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 ^a	Poziom ^b	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 ^a	Poziom ^b																													
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 ^a	Poziom ^b																													
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																													

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACC/AHA/HFSA 2022 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. u pacjentów z HFpEF, SGLT2i 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 u pacjentów z HFpEF, postępowanie z migotaniem przedsionków (AF) może być przydatne w celu poprawy objawów. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: C-EO. 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. 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. 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. 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. <p>Poniżej rycina dotycząca leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową:</p>  <p>Figure 12. Recommendations for Patients With Preserved LVEF (≥50%)</p> <p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z HFmrEF SGLT2i mogą być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu HF i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: B-R 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. <p>Poniżej rycina dotycząca leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div data-bbox="389 304 967 927" style="text-align: center;"> <p>Treatment of HFmrEF</p> <p>Symptomatic HF with LVEF 41%–49%</p> <ul style="list-style-type: none"> Diuretics, as needed (1) SGLT2i (2a) ACEI, ARB, ARNi (2b) MRA (2b) Evidence-based beta blockers for HFrEF (2b) </div> <p>Figure 11. Recommendations for Patients With Mildly Reduced LVEF (41%–49%)</p> <p>Klasa rekomendacji:</p> <p>Klasa I-silna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest rekomendowana • Jest wskazana/użyteczna/efektywna/korzystna • Powinna być użyta • Frazy porównawczo-efektywnościowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie/strategia A jest rekomendowana/wskazana jest preferowana w leczeniu B ○ Leczenie B powinno być wybierane zamiast leczenia B <p>Klasa II a (umiarkowana). Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest uzasadnione • Może się przydać/być efektywne/być korzystne • Frazy porównawczo-efektywnościowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie /strategia A jest prawdopodobnie rekomendowana /wskazana w wyborze leczenia B ○ Jest to uzasadniony wybór leczenia A zamiast leczenia B <p>Klasa II b (słaba) Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Może być uzasadnione • Może być rozważona • Pożyteczna/efektywna w niejasnych/niezrozumiałych/niepewnych lub gdy nie ma podstaw <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"> • Nie jest rekomendowana, • Nie jest wskazana/używana/ efektywna/korzystna • Nie powinna być używana <p>Klasa III szkodliwa (silna)</p> <p>Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalnie szkodliwa, • Powodująca szkodę • powiązana z nadmiarem zachorowalności/ śmiertelności, • nie powinna być używana

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
	<p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, • B-R - umiarkowanej jakości dowody, pochodzące z 1 lub więcej badań RCTs, metaanalizy z umiarkowanej jakości badaniami RCTs, • B-NR - umiarkowanej jakości dowody pochodzące z 1 lub więcej dobrze wykonanych, zaprojektowanych nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych, • 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, • C-EO - Konsensus opinii ekspertów bazujący na doświadczeniach klinicznych 																					
<p>ESC i HFA 2021 (Europa)</p>	<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"> ▪ Inhibitory konwertazy angiotensyny ▪ Blokery receptora angiotensyny II typu 1 ▪ Beta-blockery ▪ Antagoniści receptora mineralokortykoidów ▪ Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny <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>Sacubitril/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> <p>Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with mildly reduced ejection fraction</p> <table border="1" data-bbox="359 1258 938 1758"> <thead> <tr> <th>Recommendations</th> <th>Class^a</th> <th>Level^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.¹³⁷</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.¹¹</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.²⁴⁵</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.^{12,119}</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.²⁴⁶</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.^{13,247}</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. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.</p> <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>	Recommendations	Class ^a	Level ^b	Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. ¹³⁷	I	C	An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹	IIb	C	An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁵	IIb	C	A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{12,119}	IIb	C	An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁶	IIb	C	Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{13,247}	IIb	C
Recommendations	Class ^a	Level ^b																				
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. ¹³⁷	I	C																				
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹	IIb	C																				
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁵	IIb	C																				
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{12,119}	IIb	C																				
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ²⁴⁶	IIb	C																				
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{13,247}	IIb	C																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	<p>Recommendations for the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction</p> <table border="1" data-bbox="368 369 1011 645"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 369 836 427">Recommendations</th> <th data-bbox="836 369 927 427">Class^a</th> <th data-bbox="927 369 1011 427">Level^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 427 836 551">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 data-bbox="836 427 927 551">I</td> <td data-bbox="927 427 1011 551">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 551 836 645">Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.¹³⁷</td> <td data-bbox="836 551 927 645">I</td> <td data-bbox="927 551 1011 645">C</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 658 798 725">HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.</p> <hr/> <p data-bbox="336 770 533 792"><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p data-bbox="336 801 1450 853">I – Dowód lub ogólna akceptacja, którą jest leczenie lub procedura lub zabieg jest korzystna, użyteczna, skuteczna. Jest zalecana lub wskazana.</p> <p data-bbox="336 862 1366 884">II – Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/ skuteczność danego leczenia lub zabiegu</p> <p data-bbox="336 893 1321 916">IIa – Dostępne dowody/opinie przemawiają za użytecznością /efektywnością korzyści. Należy rozważyć.</p> <p data-bbox="336 925 1433 947">IIb – Użyteczność/efektywność jest gorsza z powodu ustalenia na podstawie dowodów/opinii. Może być rozważona</p> <p data-bbox="336 956 1450 1005">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 data-bbox="336 1014 512 1037">Poziom dowodów:</p> <p data-bbox="336 1046 1118 1068">A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</p> <p data-bbox="336 1077 1445 1099">B – Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużego badania nierandomizowane.</p> <p data-bbox="336 1108 1062 1131">C – Konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania retrospektywne, rejestry.</p>	Recommendations	Class ^a	Level ^b	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. ¹³⁷	I	C
Recommendations	Class ^a	Level ^b								
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. ¹³⁷	I	C								
<p>CCS-CHFS 2021</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową:</u></p> <p data-bbox="336 1184 1450 1258">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>									

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Diuretyki ACEI/ARB Beta-blokery Antagoniści aldosteronu Digoksyna Iwabradyna	Ablacja RF substratu migotania przedsionków (albo Krioablacja) u pacjentów z NS z frakcją wyrzutową >40% z rozpoznaniem migotaniem przedsionków. [Należy podkreślić, że brakuje randomizowanych badań, porównujących wyniki ablacji w grupie pacjentów z NS z EF >40% z rozpoznaniem AF oraz gr. z NS z EF >40% bez stwierdzonego AF. Tu brak danych w literaturze.]	Empagliflozyna*	Diuretyki [^] Empagliflozyna ^{^^}
Technologia najtańsza	-	-	Empagliflozyna*	Diuretyki [^]
Technologia najskuteczniejsza	-	-	Empagliflozyna*	Empagliflozyna ^{^^}
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	Diuretyki (leki w klasie zaleceń I) są uważane za lek o charakterze jedynie objawowym, czyli zmniejszającym objawy zatrzymywania wody w ustroju. Natomiast – jak wspomniano powyżej – pozostałe w/wym. leki stosowane w HFmrEF i HFpEF, czyli ACEI, ARB, beta-blokery i antagoniści aldosteronu mają klasę zaleceń jedynie IIb (czyli „można rozważyć”), zaś ich stosowanie w praktyce klinicznej wynika wówczas najczęściej z chorób często współistniejących z HFmrEF i HFpEF, czyli nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca.	Flozyny (mają wskazania w CHPL do leczenia NS ze zmniejszoną EF) – ale brak refundacji; w związku z tym mała dostępność dla pacjentów.	W chwili obecnej w odniesieniu do flozyn (empagliflozyny i dapagliflozyny) wykazano korzystny efekt metaboliczny, przekładający się na efektywność kliniczną. Jest to jedyna opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności. Stosowanie farmakoterapii z wykorzystaniem MRA, B-ARA, sartanów, ACEi itd. o ile jest skuteczne w leczeniu chorób współistniejących to nie wpływa istotnie na przebieg HFmr/pEF. Podstawowym problemem jest cena leków.	Aktualnie jedynie empagliflozyna oraz dapagliflozyna mają udowodniony korzystny wpływ na rokowanie w grupie pacjentów z niewydolnością serca z LVEF >40% lecz nie są refundowane. Pozostałe leki stosowane u osób z niewydolnością serca z LVEF >40% nie mają dowodów na poprawę rokowania, a ich stosowanie wynika z towarzyszących zaburzeń hemodynamicznych (nadciśnienie tętnicze) lub rytmowych (migotanie przedsionków).
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	W związku z częstą wielochorobowością u chorych z HFmrEF i HFpEF zachodzi konieczność przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki różnicowej u tych chorych celem ustalenia czy objawy wynikają z niewydolności serca, czy z chorób	Refundacja „flozyn” w omawianym wskazaniu.	Uważam, że podstawowym elementem jest wdrożenie koordynowanej opieki nad pacjentem z niewydolnością serca, prowadzoną przez doświadczoną jednostkę. Opieka ta powinna być wdrożona w każdym większym szpitalu. Element refundacji leków	Refundacja leku Forxiga wpłynęłaby istotnie na dostępność terapii dla chorych z niewydolnością serca z LVEF > 40%. Dowody naukowe wskazują na redukcję zgonu lub zmniejszenie ryzyka pogorszenia niewydolności serca, o 18%. Efekt kliniczny można osiągnąć już po 13

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
	towarzyszących. Przeprowadzenie kompleksowej diagnostyki różnicowej jest wysoce korzystne, gdyż pozwala prawidłowo ukierunkować postępowanie terapeutyczne.		w tym flozyn jest niesamowicie ważny (większa dostępność leku) lecz konieczne jest jeszcze zwiększenie dostępności do opieki. Pacjenci w ramach KOS-HF tak jak w programach pilotażowych powinni być rozliczani poza tzw. ryczałtem.	dniach leczenia, a żeby uniknąć 1 zdarzenia klinicznego wystarczy leczyć jedynie 32 chorych (NNT).
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Forxiga w omawianym wskazaniu?	Nie podejmuję się wyrażenia kompetentnej opinii w tym zakresie.	Nie dostrzegam (nie stwierdzam) możliwości nadużyć niewłaściwego zastosowania „flozyn” w omawianym wskazaniu. Bowiem: - w cukrzycy typ-2 (DM-2) - lek otrzymał już refundację, - w chorobach nerek - lek otrzymał już refundację.	Trudno mówić o nadużywaniu leku o tak ściśle zarysowanych wskazaniach.	Niewielkie jest ryzyko nadużyć, ponieważ refundacja dotyczyłaby pełnego zakresu frakcji wyrzutowej lewej komory. Jedynie stwierdzenie przerostu lewej komory serca może budzić wątpliwości odnośnie kryteriów rozpoznawania: czy wystarczą kryteria elektrokardiograficzne czy też wg oceny strukturalnej tj. np. grubości mięśnia w badaniu echokardiograficznym.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Analiza różnych wariantów podgrup pacjentów w badaniu DELIVER (czyli utworzonych w oparciu o różne kryteria charakterystyki chorych) nie wskazuje na obecność takich grup, gdyż dla żadnej z analizowanych podgrup nie zaobserwowano tzw. znamienności interakcji między charakterystyką danych podgrup a siłą korzystnego efektu klinicznego (Solomon i wsp.: N Engl J Med. 2022;387:1089).	Nie znajduję różnic. W literaturze stwierdzono, że korzyści wynikające ze stosowania flozyn u pacjentów z NS są podobne (jednakowe) bez względu na grupę wyjściową, obraz kliniczny, wiek, płeć.	Flozyny są lekami o szerokim działaniu metabolicznym. Najważniejsze kierunki poza HF to PChN i DM. Oczywiście największe korzyści odnoszą pacjenci z wielochorobowością w tym zakresie.	Powinien skorzystać każdy pacjent, który spełnia kryteria refundacyjne, ponieważ badanie DELIVER wykazało korzyści w przeanalizowanych różnych podgrupach badanych chorych.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Analiza różnych wariantów podgrup pacjentów w badaniu DELIVER (czyli utworzonych w oparciu o różne kryteria charakterystyki chorych) nie wskazuje na obecność takich grup, gdyż dla żadnej z analizowanych podgrup nie zaobserwowano tzw. znamienności interakcji między charakterystyką danych podgrup a siłą korzystnego efektu klinicznego	Nietolerancja leku.	Zarówno badania EMPEROR Preserved, jak i DELIVER potwierdzają korzyści niezależnie od stosowanej równocześnie farmakoterapii i subpopulacji pacjentów.	W analizie w podgrupach w badaniu DELIVER nie wykazano przewagi dapagliflozyny nad placebo jedynie u pacjentów rasy czarnej. Nie korzystają z tej terapii pacjenci z ciężką przewlekłą chorobą nerek z GFR <25 ml/min, co stanowi przeciwwskazanie dla zastosowania dapagliflozyny (w tym chorzy dializowani).

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
	<i>(Solomon i wsp.: N Engl J Med. 2022;387:1089).</i>			
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>W mojej opinii nie powinny wystąpić istotne problemy w tym zakresie.</i>	<i>Lek jest łatwy w użyciu (tabl. p.o.) i dobrze tolerowany. Może niekiedy nasilać skłonność do infekcji dolnych dróg moczowych (szczególnie w cukrzycy typ-2 i przy nieprzestrzeganiu higieny ciała). Nie spodziewam się istotnych problemów klinicznych przy stosowaniu leku.</i>	<i>Uważam, że definiowanie stężenia nt-pro-bnp jest dość mylące; ten parametr jest wykorzystywany do postawienia rozpoznania stąd u pacjenta, u którego rozpoznano HFpEF stężenia NT-pro-BNP powinny spełniać kryteria. Dlatego uważam, że ten zapis jest zbędny. Wskazanie powinno dotyczyć po prostu leczenia niewydolności serca.</i>	<i>Jednym z częstych objawów niepożądanych są zakażenia dróg moczowych lub zmiany grzybicze okolic urogenitalnych – ryzyko około 5% przy stosowaniu floyzyn. Cukrzycowa kwasica ketonowa – rzadko (u osób z cukrzycą typu 2).</i>
Inne uwagi	-	<i>Nie mam uwag.</i>	-	<i>Finansowanie ze środków publicznych powyższej technologii powinno wpłynąć na zwiększenie dostępności do nowoczesnej formy terapii, która ma dowody na redukcję śmiertelności oraz zmniejszenie liczby ponownych hospitalizacji, co zmniejszy wydatki publiczne na leczenie chorych z niewydolnością serca. Technologia ta wydaje się być kosztowoefektywna.</i>
Proszę wskazać leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu:				
a) możliwe do zastosowania:	<i>Vide punkt b)</i>	<p><i>Stosowane leki to:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1/- ACE-I /lub ARB (gdy nietolerancja lub p-wskazanie do ACE-I) + beta-adrenolityki,</i> <i>2/- beta-adrenolityki,</i> <i>3/- MRA (antagoniści receptora mineralokortykoidowego),</i> <i>4/- diuretyki,</i> <i>5/- floyzyny (inhibitory SGLT-2); - jedynie w USA: [klasa wskazań IIa wg. AHA ACC]</i> <p><i>leczenie nie-farmakologiczne:</i></p>	<i>empagliflozyna i dapagliflozyna</i>	<i>Przy niewydolności serca z LVEF od 41% do 49%: inhibitory enzymu konwertującego (jako leki hipotensyjne), sartany (jako leki hipotensyjne), beta-adrenolityki (jako leki hipotensyjne oraz dla kontroli częstości rytmu w migotaniu przedsionków), spironol (w zastoinowej niewydolności serca); przy niewydolności serca z LVEF > 50%: diuretyki (klasa I).</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
		<p>1/- ablacja (RF, kriobalony) substratu migotania przedsionków, w grupie z rozpoznany AF.</p> <p>Uwaga: przy braku efektu klinicznego po wcześniejszym zastosowaniu leków antyarytmicznych (zalecenia ESC).</p>		
<p>b) rekomendowane przez wytyczne kliniczne:</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi (ACC/AHA/HFSA 2022; Heidenreich i wsp.: Circulation. 2022;145:e895) zaleca się stosowanie diuretyków (klasa zaleceń I) u chorych z HFmrEF (EF 41-49%) lub HFpEF (EF≥50%), o ile występują objawy zatrzymania wody w ustroju (czyli tzw. cechy przewodnienia). Dodatkowo w/wym. wytyczne przypisują flocynom klasę zaleceń IIa („należy rozważyć”) zarówno w HFmrEF, jak i HFpEF. Ponadto w HFmrEF „można rozważyć” (klasa zaleceń IIb) stosowanie ACEI, ARB, ARNI, antagonistów aldosteronu i wybranych beta-blokerów, zaś w HFpEF „można rozważyć” (klasa zaleceń IIb) stosowanie ARB, ARNI i antagonistów aldosteronu. W praktyce klinicznej stosowanie ACEI, ARB, beta-blokerów i antagonistów aldosteronu (a także blokerów kanału wapniowego) wynika wówczas najczęściej z chorób często współistniejących z HFmrEF i HFpEF, czyli nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca.</p> <p>Ponadto beta-blokery, blokery kanału wapniowego i digoksyna są zalecane celem kontroli częstości rytmu komór serca u chorych z migotaniem przedsionków towarzyszącym niewydolności serca.</p>	<p>Stosowane leki to:</p> <p>1/- diuretyki; - leczenie zastoinowej NS; wskazanie - klasa I wg. zaleceń ESC</p> <p>2/- floczyny (inhibitory SGLT-2); - jedynie w USA: [wskazanie klasa IIa wg. AHA ACC],</p> <p>leczenie nie-farmakologiczne:</p> <p>1/- ablacja (RF, kriobalony) substratu migotania przedsionków; Uwaga: przy braku efektu klinicznego po wcześniejszym zastosowaniu leków antyarytmicznych (zalecenia ESC).</p>	<p>W klasie I zalecane są diuretyki u pacjentów wymagających takiego leczenia, w klasie IIa floczyny, ACEI, sartany, MRA w klasie IIb.</p>	<p>Wg rekomendacji ESC z 2021 r przy niewydolności serca z LVEF 41-49%: diuretyki (klasa I); ACEI (klasa IIb); sartany (klasa IIb); beta-adrenolityki (klasa IIb); antagonist receptoru mineralokortykoidowego (klasa IIb); sacubitryl/valsartan (klasa IIb); przy niewydolności serca z LVEF ≥50% diuretyki (klasa I); aktualizacja nowych wytycznych ESC będzie ogłoszona na Kongresie ESC w sierpniu 2023 roku.</p> <p>Wg rekomendacji ACC/AHA/HFSA z 2022 r: przy niewydolności serca z LVEF od 41% do 49%: jak powyżej oraz inhibitory SGLT2 (klasa IIa); przy niewydolności serca z LVEF ≥ 50%: diuretyki (klasa I); ACEI (klasa IIb); sartany (klasa IIb); beta-adrenolityki (klasa IIb); antagonist receptoru mineralokortykoidowego (klasa IIb); sacubitryl/valsartan (klasa IIb); <u>inhibitory SGLT2 (klasa IIa).</u></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
c) stosowane aktualnie w Polsce:	<i>Diuretyki, ACEI, ARB, beta-blokery, antagoniści aldosteronu, blokery kanału wapniowego, digoksyna, iwabradyna</i>	<i>1/- diuretyki, - leczenie zastoinowej NS; wskazanie - klasa I wg. zaleceń ESC leczenie nie-farmakologiczne 1/- ablacja (RF, kriobalony) substratu migotania przedsionków; Uwaga: przy braku efektu klinicznego po wcześniejszym zastosowaniu leków antyarytmicznych (zalecenia ESC).</i>	<i>Zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna są stosowane, jednakże ze względu na cenę preparatu nie są dostępne dla wszystkich pacjentów mających wskazania do takiej terapii. Skutkuje to większym ryzykiem zaostrzeń prowadzących do kosztownych kolejnych hospitalizacji, a także zwiększa śmiertelność.</i>	<i>Diuretyki empagliflozyna ACEI, sartany, beta-adrenolityki: stosowane są z innymi współwystępujących wskazań, tj. nadciśnienie tętnicze, tachyarytmia</i>
Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., jest refundowany we wskazaniu: Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.				
a) w jaki sposób wnioskowane rozszerzenie wskazania refundowanego wpłynie na liczebność populacji?	<i>Można się spodziewać znaczącego wzrostu liczebności populacji (ok. 2-krotnie), co wynika z wcześniej przytoczonych danych epidemiologicznych z rejestru europejskiego (Chioncel i wsp.: Eur J Heart Fail. 2017;19:1574).</i>	<i>Populacja pacjentów z NS z frakcją wyrzutową lewej komory serca (EF>40%) – wzrośnie. Ale część tej populacji z NS z frakcją wyrzutową LK (EF>40%) już jest objęta refundacją. Dotyczy to pacjentów z dodatkowym rozpoznaniem: - cukrzyca typ-2, - niewydolność nerek</i>	<i>Zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna są stosowane, jednakże ze względu na cenę preparatu nie są dostępne dla wszystkich pacjentów mających wskazania do takiej terapii. Skutkuje to większym ryzykiem zaostrzeń prowadzących do kosztownych kolejnych hospitalizacji, a także zwiększa śmiertelność. Aby leczyć właściwie, czyli zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESC należy zwiększyć dostępność poprzez zmniejszenie wpływu ekonomii na decyzję o podjęciu leczenia.</i>	<i>Oceńm zwiększenie całej populacji leczonej dotychczas dapagliflozyną na niewydolność serca o około 50%.</i>
b) czy wnioskowane rozszerzenie wskazania refundowanego jest uzasadnione klinicznie?	<i>W mojej opinii tak.</i>	<i>TAK. Wskazują na to wyniki dużych randomizowanych badań: np. DELIVER</i>	<i>Terapia flozyną jest jedyną terapią o udokumentowanym wpływie redukcji ryzyka zgonów i rehospitalizacji (badania DELIVER i EMPEROR-Preserved)</i>	<i>Tak, lek zmniejsza ryzyko zgonu i pogorszenia (w tym hospitalizacji) z powodu niewydolności serca.</i>
c) czy objęcie refundacją dodatkowo opakowania 28 tabl. jest zasadne?	<i>W mojej opinii tak, aby uniknąć ew. pomyłek przy przepisywaniu leku i ustalaniu refundacji.</i>	<i>Z punktu widzenia lekarza praktyka – ujednoczenie dawki jest zasadne</i>	<i>Uważam, że ograniczanie refundacji do specyficznego opakowania nie ma sensu w przypadku leków stosowanych przewlekłe. Nie rozumiem także idei produkowania opakowań 28 i 30 tabletkowych.</i>	<i>Tak</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
			Ograniczenie wielkości opakowania powinno być stosowane wyłącznie w odniesieniu do leków stosowanych doraźnie przez pewien czas. Np. stosowanie leku 1xdziennie przez 10 dni – opakowanie 10 szt, stosowanie 2xdziennie przez 7 dni – opakowanie 14 sztuk.	

* Efektywność kliniczną u pacjentów z HFpEF wykazano jedynie w odniesieniu do diuretyków (u pacjentów z retencją płynów) i właśnie w przypadku flozyn (empagliflozyny i dapagliflozyny). Trudno jednak mówić o zastępczym stosowaniu diuretyków. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESC farmakoterapia od pierwszego kroku powinna obejmować flozyny. Jedynie w odniesieniu do flozyn po raz pierwszy wykazano redukcję śmiertelności i ponownych hospitalizacji w tej grupie pacjentów. Leczenie flozyną stanowi wobec tego terapię pierwszego rzutu i w rzeczywistości nie ma terapii alternatywnej.

^ Leki stosowane w terapii hipotensyjnej oraz przy obrzękach (CHPL, rekomendacje ESC).

^^ Leczenie niewydolności serca bez względu na wartość LVEF (CHPL).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 29), 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:

37.0 Leki moczopędne – pętlowe:

- furosemid;

38.0 Antagoniści aldosteronu:

- spironolakton.

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

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

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;

Powyższe substancje są refundowane w ramach refundacji aptecznej. Substancje lecznicze znajdujące się w grupie limitowej 37.0 i 44.0 są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej. Wszystkie leki znajdujące się w grupach limitowych 38.0 i 45.0 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 wskazaniu szerszym niż wnioskowane.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (diuretyki pętłowe, leki z grupy ACEI/ARB/beta-adrenolityków, antagoniści receptora mineralokortykoidów) + placebo	<i>Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.</i>	Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatora należy uznać za zasadny.

Terapie uwzględnione w ramach terapii standardowej, w tym diuretyki, beta blokery, ARNI, ACEI/ARB i MRA wymieniane są w wytycznych leczenia pacjentów z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (PTK 2021, ESC 2021, AHA-ACC 2022).

Należy jednak zauważyć, iż najnowsze wytyczne amerykańskie (AHA-ACC 2022) dodatkowo wskazują na zasadność stosowania inhibitorów SGLT2 (flozyn) w ocenianym wskazaniu, w tym empagliflozyny.

Ponadto, empagliflozyna została wymieniona jako lek aktualnie stosowany w ocenianym wskazaniu w opiniach otrzymanych od prof. Krystiana Wity i Prof. Grzegorza Grzeška, Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie kardiologii.

Biorąc pod uwagę również fakt, iż produkt Jardiance (empagliflozyna) był niedawno przedmiotem oceny Agencji, w piśmie ws. niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych z dnia 7.04.2023 r. (znak pisma: OT.423.0.5.2023.8.KO), wskazano na zasadność przedstawienia dodatkowych porównań uwzględniających empagliflozynę jako komparator.

W odpowiedzi wnioskodawca uzasadnia, że ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych, objęcie refundacją leków z grupy SGLT-2 spowoduje, że leczeniem będą objęci chorzy dotychczas leczeni terapią standardową. Stopniowe zdobywanie rynku przez nowoczesne leki przełoży się na konkurowanie o chorego dotychczas nieleczonego, a nie o chorego leczonego empagliflozyną. Stąd empagliflozyna nie spełnia definicji komparatora jako technologii, która będzie zastępowana przez technologię wnioskowaną. Jej refundacja może wyłącznie stanowić ograniczenie potencjalnej populacji docelowej dla dapagliflozyny i ewentualnie fragmentację rynku.

Zdaniem analityków Agencji, ze względu na fakt, iż dapagliflozyna oraz empagliflozyna będą stanowiły względem siebie konkurencję przeprowadzenie porównania między nimi jest uzasadnione.

3.7. Analiza wskazań dapagliflozyny i empagliflozyny

W związku z dodatkowym zapisem zlecenia MZ, w którym wskazano, iż w *związku z ocenianiem przez Agencję analogicznego wniosku dla empagliflozinum ocena powinna zawierać, opierającą się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoczonego wskazania dla obu części*, poniżej przedstawiono analizę różnic wnioskowanych wskazań refundacyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna) oraz analizę możliwości zmian brzmienia wskazań.

Zgodnie z ChPL Forxiga oraz Jardiance, odpowiednio dapagliflozyna oraz empagliflozyna zarejestrowane są w tożsamym wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Obecnie wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga obejmuje leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Natomiast produkt leczniczy Jardiance jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, tj. 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).

Analizując brzmienie powyższych wskazań należy wskazać, iż główną różnicę pomiędzy wskazaniami stanowi brak uwzględnienia zapisu dotyczącego stężenia NT-proBNP ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków we wskazaniu dla leku Jardiance.

Pozostałe zapisy różniące stanowią jedynie elementy doprecyzowania wskazania i nie stanowią istotnych różnic klinicznych.

Należy zauważyć, iż powyższe wskazania sformułowano w oparciu o założenia i kryteria kwalifikacji pacjentów do randomizowanych badań klinicznych DELIVER i EMPEROR-Preserved dotyczących odpowiednio efektywności klinicznej dapagliflozyny i empagliflozyny.

Główne różnice zidentyfikowane w ramach kryteriów włączenia do powyższych badań dotyczą zakresu stężenia NT-proBNP u pacjentów bez migotania przedsionków (≥ 300 pg/ml – badanie DELIVER vs > 300 pg/ml – badanie EMPEROR) oraz stężenia NT-proBNP u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (≥ 600 pg/ml – badanie DELIVER vs > 900 pg/ml – badanie EMPEROR).

Niemniej, finalnie mediana stężenia NT-proBNP pomiędzy badaniami różniła się nieznacznie, 1011,0 pg/mL w badaniu DELIVER vs 994,0 pg/mL w badaniu EMPEROR.

Należy również zaznaczyć, że odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną (LVEF $> 50\%$) lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF 41%–49%) nie różnicują terapii w zależności od stężenia NT-proBNP. Szczegóły dotyczące zidentyfikowanych różnic w ramach proponowanych wskazań refundacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Analiza wskazań dapagliflozyny i empagliflozyny

	Dapagliflozyna (produkt Forxiga)	Empagliflozyna (produkt Jardiance)
Proponowane wskazanie refundacyjne	przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.	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).
Kryteria włączenia do badań DELIVER i EMPEROR	Badanie DELIVER Podstawowe kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 40 lat; udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca (klasa II-IV wg NYHA) podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych /podmiotowych niewydolności serca ≥ 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia 	Badanie EMPEROR Podstawowe kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana ≥ 3 miesiące przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny; przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF $> 40\%$, przy

	Dapagliflozyna (produkt Forxiga)	Empagliflozyna (produkt Jardiance)
	diuretykami (wymagane powtarzane, przerywane dawkowanie); <ul style="list-style-type: none"> • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) >40% i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu; • NT-proBNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-proBNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; 	braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF $\leq 40\%$ w stanie stabilnym; <ul style="list-style-type: none"> • stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: > 300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; • obecność ≥ 1 dowodu HF spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - 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; - udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową; • stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uzaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez ≥ 1 tydzień poprzedzający randomizację;
Główne różnice	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej ≥ 300 pg/ml u pacjentów bez migotania • stężenie NT-pro BNP dla pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków ≥ 600 pg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej >300 pg/ml u pacjentów bez migotania; • stężenie > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków.

W ramach opinii eksperckich przekazanych od Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie kardiologii, w tym od prof. Andrzeja Surdackiego, prof. Krzysztofa Błaszyka oraz prof. Grzegorza Grzeška potwierdzono możliwość ujednoczenia wnioskowanych wskazań.

W opiniach prof. Surdackiego oraz prof. Błaszyka zaproponowano ujednoczyć wartości NT-proBNP dla pacjentów z rozpoznaniem migotaniem/trzepotaniem przedsionków do poziomu powyżej wartości 660 pg/ml (Prof. Surdacki) lub do poziomu ≥ 600 pg/ml (Prof. Błaszyk).

Natomiast prof. Grzešek wskazuje, iż *kryteria włączenia czy wyłączenia w RCT nie powinny być kryteriami refundacyjnymi. Takim kryterium powinny być wskazania a nie sposób ustalania rozpoznania.* Proponowane przez prof. Grzeška wskazanie obejmuje przewlekłą niewydolność serca.

Profesor Grzešek zaznacza też: *Uważam, że definiowanie stężenia Nt-pro-BNP jest dość mylące; ten parametr jest wykorzystywany do postawienia rozpoznania stąd u pacjenta, u którego rozpoznano HFpEF stężenia NT-pro-BNP powinny spełniać kryteria. Dlatego uważam, że ten zapis jest zbędny (...)*

Jednocześnie w opinii prof. Krystiana Wita (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii) *należy wskazania dla leku określić wg danych wynikających z kryteriów kwalifikacyjnych do badania klinicznego, którego wyniki są podstawą do występowania o refundację dla leku. Ujednoczenie moim zdaniem nie jest racjonalne.*

Szczegóły otrzymanych opinii eksperckiej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych dot. wnioskowanego wskazania

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
<p>Proponowane wskazanie dla leku Forxiga obejmuje: Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Natomiast proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu Jardiance (empagliflozyna) brzmi: 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). Biorąc pod uwagę zaznaczone różnice pomiędzy wskazaniami dla dwóch powyższych leków</p>				
<p>a) proszę o wskazanie czy poniższe kryteria włączenia dla badań DELIVER i EMPEROR-Preserved wpływają na różnicę w populacjach włączanych do badań, a tym samym na różnice w populacjach, które mogą stosować produkt Forxiga i Jardiance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-pro BNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml • Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: >300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub >900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków? 	<p><i>Różnice w charakterystyce chorych uczestniczących w badaniach DELIVER i EMPEROR-Preserved w większości nie były istotne klinicznie, a ponadto nie wydaje się prawdopodobne, aby wynikały one z różnych kryteriów odcięcia dla stężenia NT-proBNP u chorych z migotaniem przedsionków.</i></p>	-	<p><i>Zastosowanie wyższych stężeń NtproBNP w przypadku empagliflozyny mogło sprawić, że pacjenci z AF charakteryzowali się większym przeciążeniem ciśnieniowym, czyli pacjenci mogli być nieco bardziej zaawansowani w przebiegu schorzenia.</i></p>	<p><i>Powyższe różnice nie powinny mieć wpływu na liczbę leczonych chorych</i></p>
<p>b) proszę o przedstawienie informacji z czego wynikają powyższe różnice i ewentualnie wskazanie innych różnic</p>	<p><i>Nie dotyczy</i></p>	<p><i>Przedstawione różnice wynikają z przyjętych założeń badań DELIVER i EMPEROR-Preserved oraz z kryteriów włączenia (pacjenta do tych badań). Pacjenci z niewydolnością serca (NS) w klasie II-IV NYHA opisani jako: 1/ - NS z EF >40% z rozpoznaniem AF to ta sama (identyczna) grupa badana opisana jako: 2/ - NS z zachowaną frakcją wyrzutową (EF >50%; HFrEF),</i></p>	<p><i>Porównywalność klinicznych punktów końcowych mimo obecności różnic jw. Może świadczyć o porównywalności leków. Różnic jest więcej, w DELIVER włączano pacjentów, u których EF wzrosła w trakcie leczenia (czyli tak naprawdę byli to pacjenci z HFrEF lecz leczeni skutecznie), są różnice w progowych wartościach eGFR, drobne różnice w definicji użycia diuretyku. Różnice te</i></p>	<p><i>Różnice w wartościach podwyższonych wartości NT-proBNP wynikają z przyjętych wartości kwalifikacyjnych w badaniu EMPEROR-Preserved i DELIVER.</i></p> <p><i>Propozycja dla Forxiga umożliwia z kolei kwalifikację wg np. elektrokardiograficznych kryteriów przerostu lewej komory.</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszcyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
		<p>a także z łagodnie obniżoną EF (mrEF 41-49%, HFmrEF) i AF</p> <p>Jedyna różnica dotyczy przyjętych w tych pracach wartości NT-pro BNP dla pacjentów z AF/AFlu</p> <p>1/- NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków,</p> <p>a w drugiej:</p> <p>2/- NT-pro BNP musi wynosić ≥ 900 pg/ml przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków</p> <p>Należy ujednoczyć wartości NT-pro BNP dla pacjentów z rozpoznanym migotaniem/trzepotaniem przedsionków do poziomu wartości ≥ 600 pg/ml</p>	jednak nie wpłynęły na bardzo dobry efekt w obydwu grupach.	
c) proszę o wskazanie czy istnieje możliwość ujednoczenia wskazania dla powyższych leków	Uważam, że istnieje taka możliwość.	<p>jak wyżej.</p> <p>Należy ujednoczyć wartości NT-pro BNP dla pacjentów z rozpoznanym migotaniem/trzepotaniem przedsionków do poziomu wartości ≥ 600 pg/ml</p>	Uważam, że należy definicję wskazaniami ograniczyć do stwierdzenia wskazaniami: w leczeniu niewydolności serca. Kryteria włączenia czy wyłączenia w RCT nie powinny być kryteriami refundacyjnymi. Takim kryterium powinny być wskazania a nie sposób ustalania rozpoznania.	Uważam, że należy wskazać dla leku określić wg danych wynikających z kryteriów kwalifikacyjnych do badania klinicznego, którego wyniki są podstawą do występowania o refundację dla leku. Ujednoczenie moim zdaniem nie jest racjonalne.
d) w przypadku odpowiedzi twierdzącej na powyższe pytanie, proszę o przedstawienie propozycji własnej dla brzmienia wspólnego wskazania dla powyższych leków.	Proponuję ujednoczenie kryterium dla NT-proBNP u chorych z migotaniem przedsionków na poziomie 660 pg/ml, gdyż wartość powyżej 660 pg/ml stanowi jedno z tzw. dużych kryteriów diagnostycznych w algorytmie HFA-PEFF zaproponowanym przez ekspertów HFA-ESC (Pieske i wsp.: Eur Heart J. 2019;40:3297).	Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF > 40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.	Wskazanie powinno obejmować przewlekłą niewydolność serca.	-

Dodatkowo zwrócono się do ekspertów z prośbą o odniesienie się do kwestii wydzielenia podgrupy pacjentów z migotaniem/trzepotaniem przedsionków w zależności od poziomu NT-proBNP z populacji z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Opinie ekspertów klinicznych dot. wydzielenia podgrupy pacjentów NT-proBNP \geq 600 pg/ml z obecnością migotania/trzepotania przedsionków w ramach analizowanych wskazań

Ekspert/pytanie	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Błaszyk	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki
Czy można przyjąć, iż w grupie pacjentów z utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, z poziomem NT-proBNP >300 pg/ml zawiera się podgrupa pacjentów ze stężeniem NT-proBNP \geq 600 pg/ml z obecnością migotania/trzepotania przedsionków?	<p><i>Nie,</i> <i>Być może na tym etapie choroby klasa II-IV NYHA, z poziomem NT-proBNP >300 pg/ml oni (ci pacjenci z migotaniem przedsionków/trzepotaniem przedsionków, a później ze wzrostem do NT-proBNP \geq 600 pg/ml) są „za mało chorzy” i są jeszcze niewidoczni dla kryteriów rozpoznania (np. mają NT-proBNP – 250 pg/ml) (...)</i></p>	<p>Tak, gdyż wartość NT-proBNP \geq600 pg/ml oznacza także wartość >300 pg/ml;</p>
Czy wydzielenie podgrupy pacjentów z migotaniem/trzepotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 600 pg/ml zawęży populację z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml?	<p>W moim odczuciu „TAK zawęży tę grupę” Pacjenci z migotaniem /trzepotaniem przedsionków, ale z NT-proBNP < 600 pg/ml nie będą objęci „całkowicie jako grupa” refundacją leku, np.: Pacjent w klasie II-IV NYHA, z poziomem NT-proBNP =390 mg/ml, ale bez powiększonego lewego przedsionka i stwierdzonego migotania przedsionków. Można przypuszczać, że ta grupa NT-proBNP >300 pg/ml obejmuje tylko „częściowo” grupę pacjentów (z AF/AFlu z NT-proBNP \geq 600 pg/ml).</p>	<p>Tak, gdyż kryteriów kwalifikacji nie spełnią wówczas chorzy z LVEF>40%, objawami choroby w klasie II-IV wg NYHA, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka, ze współistniejącym migotaniem przedsionków i stężeniem NT-proBNP w przedziale 300-599 pg/ml. Wyższy próg odcięcia NT-proBNP w migotaniu przedsionków niż przy rytmie zatokowym wynika z faktu, że samo migotanie także podwyższa poziom NT-proBNP niezależnie od niewydolności serca, w związku z czym należy zastosować wyższy poziom odcięcia - celem jest uprawdopodobnienie rozpoznania niewydolności serca.</p>

Podsumowując, propozycja ujednoliconego wskazania może obejmować populację szerszą względem wnioskowanych wskazań refundacyjnych (np. zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym) lub populacją zawężoną, uwzględniającą różne parametry wydolności serca w tym np. poziom NT-proBNP, np. u pacjentów z migotaniem przedsionków/trzepotaniem przedsionków.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (produkt Forxiga) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA	<ul style="list-style-type: none"> badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska; badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana, w kryteriach włączenia lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub typu niewydolności serca). 	-
Interwencja	Dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii	-	-
Komparator	kontynuacja dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo)	Niezgodny z kryteriami włączenia	-
Punkty końcowe	<p><u>W ramach oceny skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy (główny) punkt końcowy – punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu niewydolności serca lub złożony punkt końcowy uwzględniający istotne klinicznie punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, pilna wizyta z powodu niewydolności serca, nerkowe punkty końcowe, jakość życia; <p><u>W ramach oceny bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki, 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań*	<ul style="list-style-type: none"> • do analizy efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ prospektywne, ○ randomizowane, ○ z grupą kontrolną. • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej[^] 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 20, • nieadekwatny cel badania. 	-
Inne	Publikacje w językach: angielskim i polskim	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań) 	-

*badania ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych;

[^]w ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP).

Skróty: HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricle ejection fraction*), NYHA – New York Heart Association, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano systemy baz danych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wnioskodawca przeszukał również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie przeprowadzono 2 stycznia 2023 roku (data odcięcia wyszukiwania stron agencji HTA: 2 listopada 2022 r.).

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków. W przypadku niezgodności, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.04.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 3 publikacje: Jhund 2022, Benerjee 2023 oraz Selvaraj 2023, które wnioskodawca włączył do AKL w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie DELIVER (21 publikacji pełnotekstowych) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową

LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne:

- Lin 2022 – oceniające efekty leczenia różnych opcji terapeutycznych stosowanych u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową;
- Lou 2022 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową;
- Banerjee 2023 – oceniające wpływ inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe u chorych z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF $\geq 50\%$) i/lub nieznacznie zredukowaną EF (HFmrEF: 41-49%) niezależnie od wyjściowej cukrzycy

oraz metaanalizę Jhund 2022 mającą na celu dostarczenie dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie dapagliflozyny jako opcji terapeutycznej dla chorych z niewydolnością serca na podstawie dwóch badań: DELIVER i DAPA-HF.

Do wszystkich ww. badań wtórnych włączono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – badanie DELIVER.

Krótkie omówienie badań wtórnych zawarto w rozdziale 4.3. przedmiotowej analizy. Szczegóły dotyczące badań wtórnych włączonych przez wnioskodawcę oraz ocena ich wiarygodności znajdują się na str. 29-30 AKL wnioskodawcy, a także w Uzupełnieniach na str. 3-9 (Jhund 2022 i Banerjee 2023) oraz str. 14-18 (Lin 2022 i Lou 2022).

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono randomizowane badanie PRESERVED-HF (publikacja pełnotekstowa Nassif 2021). Badanie to włączono dodatkowo z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia w zakresie charakterystyki populacji. W badaniu PRESERVED-HF nie wszyscy pacjenci mieli powiększenie lewego przedsionka (LA) lub przerost lewej komory (LV). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP ≥ 225 pg/ml lub BNP ≥ 75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP ≥ 375 pg/ml lub BNP ≥ 100 pg/ml). W ramach niniejszej analizy zdecydowano o poglądowym przedstawieniu charakterystyki i wyników badania PRESERVED-HF (rozd. 4.2.1.1 (analiza skuteczności) oraz rozdz. 4.2.1.2 (analiza bezpieczeństwa).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania DELIVER, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Dodatkowo zaprezentowano również skrótową charakterystykę badania włączonego do analizy dodatkowej wnioskodawcy PRESERVED-HF.

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
DELIVER (Solomon 2021, Solomon 2022, Solomon 2022b, Adamson 2022, Butt 2022, Butt 2022b, Butt 2022c, Cunningham 2022, Desai 2022, Inzucchi 2022, Kosiborod 2022, Mc Causland 2022, Myhre 2022, Ostrominski 2022, Peikert	<u>Typ badania:</u> międzynarodowe (20 krajów, w tym w Polsce), wieloośrodkowe (353 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Typ randomizacji:</u> blokowa, stratyfikowana (stratyfikacja pod względem obecności cukrzycy typu 2)* <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja:</u> dapagliflozyna (DAPA) w dawce 10	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 40 lat • udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca (klasa II-IV wg NYHA[^]) podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych /podmiotowych niewydolności serca ≥ 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami (wymagane powtarzane, przerywane dawkowanie); • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $>40\%$ i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita liczba zdarzeń pogorszenia niewydolności serca lub zgonów sercowo-naczyniowych,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>2022, Peters 2022, Selvaraj 2023, Vaduganathan 2022, Vaduganathan 2022b, Vaduganathan 2022c, Yang 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>mg/dobę dodana do terapii standardowej. Terapia typu „add-on”</p> <p><u>Komparator:</u> placebo (raz dziennie) dodane do terapii standardowej.</p> <p>Terapia standardowa obejmowała stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 2,3 roku (IQR: 1,7; 2,8)</p> <p><u>Metoda analizy wyników*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów; • analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę DAPA lub placebo. 	<p>rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. Choroba strukturalna serca mogła być zdefiniowana następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - powiększenie lewego przedsionka oraz obecność przynajmniej 1 z poniższych: szerokość lewego przedsionka (średnica) $\geq 3,8$ cm lub długość lewego przedsionka $\geq 5,0$ cm, lub powierzchnia lewego przedsionka ≥ 20cm, lub objętość lewego przedsionka ≥ 55mL lub wskaźnik objętości ≥ 29mL/m; - przerost lewej komory przy grubości przegrody lub ściany tylnej $\geq 1,1$ cm; <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-proBNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; • pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; nie mogą być w trakcie dożylnego leczenia niewydolności serca (łącznie z diuretykami) przez przynajmniej 12 godzin przed włączeniem i 24 godziny przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie inhibitorów SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja inhibitorów SGLT2; • cukrzyca typu I; • eGFR < 25 mL/min/1,73 m² (wzór CKD-EPI) podczas pierwszej wizyty; • ciśnienie skurczowe < 95 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg w przypadku braku leczenia ≥ 3 lekami obniżającymi ciśnienie lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), ablacja trzepotania/migotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki w ciągu 12 tygodni przed włączeniem. (...) • planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja trzepotania/migotania przedsionków i naprawa/wymiana zastawki; • udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 tygodni przed włączeniem; • wskaźnik masy ciała (BMI) > 50 kg/m²; • nadciśnienie płucne Grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia, przewlekła zatorowość płucna, ciężka choroba płuc, w tym POChP; • przeżyty przeszczep serca lub złożona wrodzona wada serca. Planowana terapia resynchronizująca; 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji objawów w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) w 8. miesiącu, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia DAPA lub PLC • wybrane inne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych czynników: rozpoznana kardiomiopatia naciekająca, czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, rozpoznana genetyczna kardiomiopatia przerostowa lub kardiomiopatia przerostowa zwężająca, arytmogenna kardiomiopatia/dysplazja prawej komory lub nieskorygowana pierwotna choroba zastawkowa; • oczekiwana długość życia poniżej 2 lat z powodu dowolnej choroby o charakterze innym niż sercowo-naczyniowy w oparciu o ocenę kliniczną badacza; • aktywna choroba nowotworowa wymagająca leczenia (z wyjątkiem podstawonabłonkowego i płaskonabłonkowego nowotworu skóry); • ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężkim uszkodzeniem jej funkcji; • kobiety mogące zajść w ciążę, które nie chcą stosować medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji uznanej przez badacza za skuteczną lub z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w momencie randomizacji lub kobiety karmiące piersią; <p><u>Liczba pacjentów (N=6 263):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa DAPA: 3 131 • grupa placebo: 3 132 <p><u>Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa DAPA: 14,2% • grupa placebo: 14,1% <p><u>Średnia wieku pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa DAPA: 71,8 lat • grupa placebo: 71,5 lat <p><u>Odsetek mężczyzn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa DAPA: 56,4% • grupa placebo: 55,8% <p><u>Średnie eGFR: 61,19 ml/min/1,73 m²</u></p> <p><u>Odsetek pacjentów (DAPA vs PLC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z cukrzycą typu 2: 44,7% vs 44,9% • z migotaniem /trzepotaniem przedsionków: 56,1% vs 57,3% • z klasą czynnościową NYHA II 73,9% vs 76,6% • z klasą czynnościową NYHA III: 25,8% vs 23,1% • z klasą czynnościową NYHA IV: 0,3% vs 0,3% • z LVEF ≤49%: 34,1% vs 33,5% • z LVEF 50-59%: 36,2% vs 35,9% • z LVEF ≥60%: 29,7% vs 30,7% <p><u>Mediana NT-proBNP (DAPA vs PLC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci bez AF/ALF 729 pg/mL 704 pg/mL • pacjenci z AF/ALF: 1408 pg/mL vs 1387 pg/mL 	
Badanie dodatkowe			
PRESERVED-HF (Nassif 2021) <u>Źródło finansowania:</u>	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek >18 i <120 lat; 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
AstraZeneca	<p>metodą podwójnie ślepej próby</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority (domyślnie)</p> <p><u>Grupa 1:</u> dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę dodana do standardowej terapii</p> <p><u>Grupa 2:</u> placebo dodane do standardowej terapii</p> <p>Standardowa terapia obejmowała stosowanie antagonistów mineralokortykoidów (MRA) u 36%, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), blokerów receptora angiotensyny II (ARB) lub inhibitora neprylizyny receptora angiotensyny (ARNI) u 62% oraz diuretyków pętlowych u 88% pacjentów (pozostali otrzymywali diuretyki tiazydowe, diuretyki oszczędzające potas lub oba).</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 12 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • objawy duszności (klasa II-IV wg NYHA) bez dowodów na pozasercowe lub niedokrwienne wyjaśnienie duszności; • frakcja wyrzutowa (EF) $\geq 45\%$, w badaniu obrazowym w ciągu 24 miesięcy od włączenia bez zmiany stanu klinicznego sugerującego możliwość pogorszenia funkcji skurczowej; • podwyższona wartość NT-proBNP (≥ 225 pg/ml) lub BNP (≥ 75 pg/ml);[^] • stabilna terapia niewydolności serca przez 15 dni określona przez: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak dodawania lub usuwania ACEI, ARB, walsartanu/sakubitrylu, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego (CCB) lub antagonistów aldosteronu ○ brak istotnych zmian w dawkowaniu ACEI, ARB, beta-blokerów, CCB lub antagonistów aldosteronu ○ stosowanie leków moczopędnych ≥ 15 dni przed wizytą przesiewową i stabilna terapia moczopędna przez 7 dni <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana HF; • historia cukrzycy typu 1; • historia cukrzycowej kwasicy ketonowej; • szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)<20 podczas wizyty przesiewowej; • przyjęcie z powodu ostrego zespołu wieńcowego, przezskórna interwencja wieńcowa lub operacja kardiochirurgiczna w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową; • przyjęcie do terapii resynchronizującej serca (CRT) w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową; • planowana rewaskularyzacja sercowo-naczyniowa (interwencja przezskórna lub chirurgiczna) lub duży zabieg kardiochirurgiczny lub CRT w ciągu 90 dni po wizycie przesiewowej; • dla kobiet w wieku rozrodczym: ciąża lub planowana ciąża lub okres laktacji; • średnia spodziewana długość życia <1 rok na wizycie przesiewowej; • BNP<75 pg/ml i NT-proBNP<225 pg/ml na wizycie przesiewowej;** • chorzy obecnie leczeni jakimkolwiek inh bitorem SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna) lub otrzymujący jakikolwiek inhibitor SGLT-2 w ciągu 12 tygodni przed wizytą przesiewową; • średnie skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej <100 mmHg podczas wizyty przesiewowej lub randomizacyjnej; • HF spowodowana kardiomiopatią restrykcyjną/naciekową, czynnym zapaleniem mięśnia sercowego, zaciskającym zapaleniem osierdzia, ciężką zastawką zwężeniową i kardiomiopatią przerostową z obturacją; • HF spowodowana ciężką niedomykalnością zastawki aortalnej lub mitralnej; • ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) uważana za główną przyczynę duszności; 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku kwestionariusza KCCQ-CS po 12 tyg. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku kwestionariusza KCCQ-OS po 12 tyg.; • zmiana NT-proBNP po 12 tyg.; • zmiana BNP po 12 tyg.; • zmiana dystansu 6-minutowego marszu po 12 tyg.; • odsetek chorych z ≥ 5 pkt. poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-CS; • odsetek chorych z ≥ 5 pkt. poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-OS; • odsetek chorych z $\geq 20\%$ zmniejszeniem NT-proBNP; • odsetek chorych z ≥ 5 pkt. poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ i $\geq 20\%$ zmniejszeniem NT-proBNP; • zmiana HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana skurczowego ciśnienia krwi; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; • udar; • ostre uszkodzenie nerek (zdefiniowane jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RIFLE) • zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> izolowana niewydolność prawokomorowa spowodowana chorobą płuc; aktywne i znaczne niedokrwienie uważane za główny czynnik przyczyniający się do duszności; dokumentacja poprzedniego EF < 45%, w stabilnych warunkach, w ciągu ostatnich 36 miesięcy; złożona wrodzona wada serca; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze <p><u>Liczba pacjentów (N=324):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA: 162 pacjentów PLC: 162 pacjentów <p><u>Mediana wieku pacjentów (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 64,7 lat (8,6) Grupa PLC: 64,7 lat (8,5) <p><u>Średnie eGFR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 50,2 ml/min/1,73 m² (13,0) Grupa PLC: 47,7 ml/min/1,73 m² (13,5) <p><u>Średnie ACR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 270,0 mg/g (69-751) Grupa PLC: 257,5 mg/g (80-949) <p><u>Odsetek pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z cukrzycą typu 2: 56% z migotaniem przedsionków: 53% 	

* dane zaczerpnięto z publikacji źródłowych (Solomon 2021 lub Salomon 2022)

** w przypadku chorych z trwałym migotaniem przedsionków NT-proBNP < 375 pg/ml lub BNP < 100 pg/ml.

^ szczegółowe informacje dot. klasyfikacji New York Heart Association, zawarto w rozdz. 3.2 niniejszej AWA

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), AF – migotanie/trzepotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation/flutter*), ALF – trzepotanie przedsionków (ang. *atrial flutter*), ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*), ARNI – antagonist receptoru dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*), BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*), CCB – blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*), CKD-EPI – The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CRT – terapia resynchronizująca, DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*), HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*), KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*), MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), NYHA – New York Heart Association, PLC – placebo, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, SGLT2 – Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2

Szczegółowa charakterystyka badania DELIVER znajduje się na str. 35-42, 134-139 AKL wnioskodawcy, natomiast badania PRESERVED-HR na str. 108-111 oraz 139-143.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę kwestionariusza, który posłużył do analizy jakości życia w badaniu DELIVER.

Tabela 17. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych w analizie skuteczności we włączonym badaniu DELIVER

Kwestionariusz	Opis kwestionariusza	Definicja poprawy
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)	Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) składa się z 7 domen, oceniających ograniczenie fizyczne, stabilność objawów, obciążenie objawami, częstotliwość objawów, poczucie własnej skuteczności (self-efficacy), jakość życia i ograniczenie społeczne. Wyniki analizy przedstawia się jako: sumaryczną ocenę objawów, która obejmuje obciążenie objawami i częstotliwość ich występowania; sumaryczną ocenę kliniczną (CSS, z ang. <i>clinical summary score</i>), na którą składa się analiza sumarycznej oceny objawów i ograniczeń fizycznych, oraz ogólne podsumowanie punktacji. ¹	Wyniki w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniej objawów i ograniczenia fizyczne. Zmiana o 5 punktów uznawana jest za istotną klinicznie.

¹ Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/160/AW/160_OT.4230.21.2021_Jardiance_AKL_REOPTR.pdf, data dostępu: 19.04.2023 r.)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania DELIVER za pomocą skali Jadada (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wnioskodawca ocenił, że ryzyko w każdej z domen narzędzia Cochrane jest niskie. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili ocenę jakości badania PRESERVED-HF. W opinii analityków badanie PRESEVED-HF charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w większości domen. Punkt odjęto w domenie ukrycie kodu randomizacji z uwagi na fakt, iż nie znaleziono informacji o sposobie randomizacji.

Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie DELIVER oraz PRESERVED HF

Oceniany element	DELIVER	PRESERVED-HF
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Wysokie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie
Niekompletne dane	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie
Inne	Niskie	Niskie

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2.

Badanie Lin 2022 cechowało się krytycznie niską jakością (11/16 punktów). Punkty odjęto m.in. z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem oraz braku opisu źródeł finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Z kolei badanie Lou 2022 oceniono jako badanie niskiej jakości (12/16 punktów) m.in. z uwagi na brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych czy też braku listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy, a szczegółową ocenę jakości poszczególnych badań zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 30-32, tabela 6.

Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badania wtórnego włączonego do analizy w ramach uzupełnień wymagań minimalnych tj. Banerjee 2023. Jakość ww. przeglądu została oceniana przez analityków Agencji jako krytycznie niska (12/16 punktów). Punkty odjęto m.in. z powodu niekompletnego uzasadnienia w zakresie określenia predefiniowanych metod przeglądu, brak informacji o osiągnięciu lub braku konsensus w zakresie włączonych badań, a także braku informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 10):

Wnioskodawca w ramach rozdziału obejmującego ograniczenia (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy) przeprowadził dyskusję dot. badań włączonych do analizy. Wskazano, że badanie DELIVER należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedłożył wyniki jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. Natomiast w analizie ekonomicznej modelowane wartości użyteczności przeprowadzono na podstawie danych o jakości życia dla indywidualnych pacjentów z badania klinicznego DELIVER z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedłożył dane w zakresie jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, niemniej przedłożone dane pochodzą z nieopublikowanego źródła (od podmiotu odpowiedzialnego), tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review i są trudne do weryfikacji.

Ponadto nie przeprowadzono statystycznej analizy wyników jakości życia ocenianej z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w ramach badania DELIVER. Z uwagi na ograniczenia czasowe, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od oszacowań własnych w tym zakresie.

- W badaniu DELIVER pacjenci z udokumentowaną diagnozą objawowej niewydolności serca, klasa IV wg NYHA, stanowili niewielką grupę (DAPA vs PLC, 0,3% vs 0,3%), dlatego dane o skuteczności i bezpieczeństwie dla tych pacjentów są ograniczone, co wskazano również w ChPL Forxiga.
- W badaniu DELIVER znaczną część pacjentów stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2 (DAPA vs PLC 44,7% vs 44,9%), jak również pacjenci z niewydolnością nerek (średnie eGFR w badaniu wyniosło 61,19 ml/min/1,73 m²). Należy zaznaczyć, że cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek są stanami przenikające się wzajemnie, co może mieć wpływ na uzyskiwane efekty leczenia dapagliflozyną w badaniu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- *brak innych dowodów naukowych w analizowanej populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z: NYHA II-IV, LVEF \geq 40%, powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory, oraz NT-proBNP \geq 300 pg/ml (w przypadku obecności migotania przedsionków: \geq 600 pg/ml).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny u dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF $>$ 40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.
- Nie przeprowadzono oceny jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy po uzupełnieniach minimalnych tj. Banerjee 2023 oraz badania włączonego dodatkowo do analizy PRESERVED-HF.
- W związku z trwającym procesem refundacyjnym dla leku Jardiance (empagliflozyna), który może stanowić dodatkowy komparator dla wnioskowanej technologii, Agencja wezwała wnioskodawcę w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych do przedłożenia dodatkowych porównań względem leku Jardiance. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono porównawczej oceny efektywności klinicznej dapagliflozyny z empagliflozyną. Niemniej w ramach niniejszej AWA przeprowadzono zestawienie charakterystyk badań DELIVER (dla leku Forxiga) oraz EMPEROR (dla leku Jardiance), a także głównych punktów końcowych. Szczegóły zawarto w rozdz. 4.3 niniejszej AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badania DELIVER. Dodatkowo skrótowo przedstawiono wyniki badania PRESERVED-HF.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie DELIVER

Złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) – I rzędowy punkt końcowy

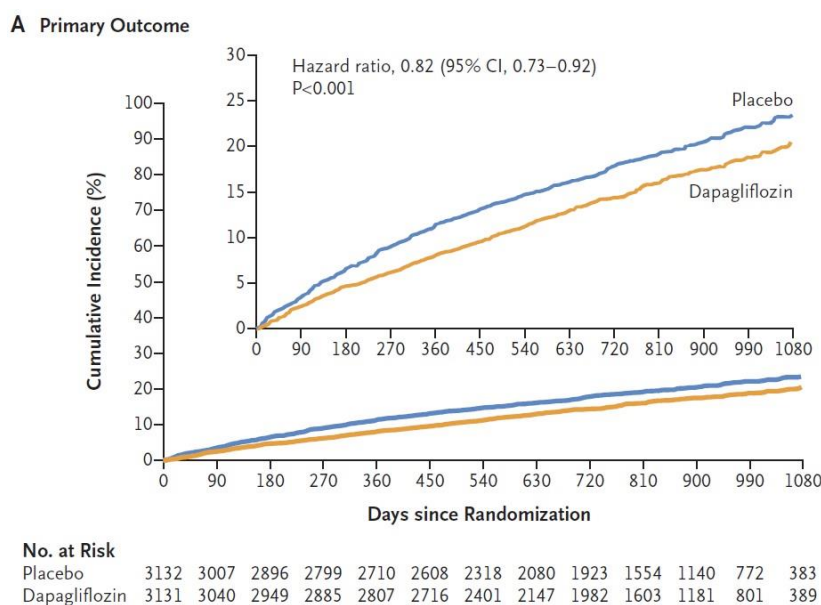
Zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o 18%. Szansa wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DAPA w porównaniu z grupą placebo o 19%. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – okres obserwacji 2,3 roku

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	3131	512 (16,4)	3132	610 (19,5)	0,82 (0,73; 0,92) p<0,001	0,81 (0,71; 0,92) p= 0,001	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,001	33 (20; 82)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), na – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Poniżej zaprezentowano wykres dla złożonego punktu końcowego.

**Rysunek 1. Analiza skuteczności – złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (źródło: AKL wnioskodawcy)**

W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę złożonego punktu końcowego w podgrupach chorych w zależności m.in. od wieku, płci, poziomu białka NT-proBNP, cukrzycy typu 2, poziomu eGFR czy też poziomu LVEF. Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były spójne we wszystkich predefiniowanych podgrupach chorych. Szczegółowe dane zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 55, tabela 19.

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego zawiera AKL wnioskodawcy na str. 56.

Zgon

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana) wiązało się z:

- redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 6%;
- redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12%.

Niemniej żaden z powyższych wyników nie osiągnął istotności statystycznej. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Wyniki analizy liczby pacjentolat w zakresie zgonu zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 57-58 (zgon niezależnie od przyczyny) oraz na str. 65 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – zgon – okres obserwacji 2,3 roku

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Zgon niezależnie od przyczyny	3131	497 (15,9)	3132	526 (16,8)	0,94 (0,83; 1,07) p=ns	0,93 (0,82; 1,07) p=ns	-0,01 (-0,03; 0,01) p=ns	na
Z przyczyn CV		231 (7,3)		261 (8,3)	0,88 (0,74; 1,05) p=ns	0,88 (0,73; 1,05) p=ns	-0,01 (-0,02; 0,004) p=ns	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CV – sercowo-naczyniowy, DAPA – dapagliflozyna, HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), na – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF

Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie obserwacji (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21%. Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 22% w porównaniu z grupą placebo. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF	3131	368 (11,8)	3132	455 (14,5)	0,79 (0,69; 0,91) p<0,05	0,78 (0,68; 0,91) p=0,001	-0,03 (-0,04; -0,01) p=0,001	37 (23; 91)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie hospitalizacji HF lub pilnej wizyty HF zawiera AKL wnioskodawcy na str. 61.

Hospitalizacja HF

Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23%. Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 24% w porównaniu z grupą placebo. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacja HF – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Hospitalizacja HF	3131	329 (10,5)	3132	418 (13,3)	0,77 (0,67; 0,89) p<0,05	0,76 (0,65; 0,89) p=0,0005	-0,03 (-0,04; -0,01) p=0,0005	36 (23; 82)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie hospitalizacji HF zawiera AKL wnioskodawcy na str. 62.

Pilna wizyta HF

Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) nie wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka pilnej wizyty z powodu HF. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Hospitalizacja HF	3131	60 (1,9)	3132	78 (2,5)	0,76 (0,55; 1,07) p=ns	0,76 (0,54; 1,08) p=ns	-0,01 (-0,01; 0,002) p=ns	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), na – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie pilnej wizyty HF zawiera AKL wnioskodawcy na str. 63.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu DELIVER oceniono z zastosowaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (opis skali przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA).

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem IS korzyści w zakresie:

- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach.

Niemniej ww. wyniki nie były istotne klinicznie².

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki kwestionariusza KCCQ w badaniu DELIVER dla okresu obserwacji 8 miesięcy

Punkt końcowy	MD (95%CI)
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	1,11 (1,03; 1,21) p=0,009
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych	2,4 (1,5; 3,4) p<0,05
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2,4 (1,5; 3,3) p<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	1,9 (0,9; 3,0) p<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2,3 (1,5; 3,2) p<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2,1 (1,3; 2,9) p<0,001

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, MD – różnica średnich (ang. *mean difference*)

Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z IS poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-*Total Symptom Score*, KCCQ-*Physical Limitation Score*, KCCQ-*Clinical Summary Score* oraz KCCQ-*Overall Summary Score*, o co najmniej 5 punktów, a także o co najmniej 10 punktów. W przypadku poprawy o co najmniej 15 punktów wykazano IS korzyść związaną z zastosowaniem DAPA

²Zmiana wyników o 5 punktów uznawana jest za istotną klinicznie

w porównaniu z PLC w przypadku kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score, KCCQ-Clinical Summary Score oraz KCCQ-Overall Summary Score. W grupie DAPA z IS mniejszą częstością wystąpiło pogorszenie o co najmniej 5 punktów kwestionariuszy KCCQ-Total Symptom Score, KCCQ-Clinical Summary Score oraz KCCQ-Overall Summary Score. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 25. Tabela 13. Wyniki kwestionariusza KCCQ w badaniu DELIVER - zmiana wyniku KCCQ

Punkt końcowy	OR (95%CI), p
KCCQ-Total Symptom Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,16 (1,03; 1,30), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,15 (1,02; 1,30), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,12 (0,99; 1,28), ns
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,76 (0,66; 0,88), p<0,05
KCCQ-Physical Limitation Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,20 (1,06; 1,35), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,24 (1,09; 1,41), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,19 (1,03; 1,36), p<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,94 (0,82; 1,08), ns
KCCQ-Clinical Summary Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,17 (1,04; 1,31), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,20 (1,06; 1,36), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,15 (1,01; 1,31), p<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,75 (0,65; 0,86), p<0,05
KCCQ-Overall Summary Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,12 (0,99; 1,26), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,16 (1,03; 1,31), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,19 (1,04; 1,36), p<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,78 (0,68; 0,90), p<0,05

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedłożył surowe dane w zakresie jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L z badania DELIVER, natomiast nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.

Pozostałe punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy dotyczący nerek – definicja post hoc: utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

Zgodnie z wynikami badania DELIVER w czasie mediany obserwacji wynoszącej 2,3 roku nie wykazano IS różnic w zakresie złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek definiowanego jako utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja post hoc: utrzymujący się $\geq 50\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	3131	79 (2,5)	3132	73 (2,3)	1,08 (0,79; 1,49)	1,08 (0,79; 1,50) p=ns	0,002 (-0,01; 0,01) p=ns	na
$\geq 50\%$ spadek eGFR, n (%)		74 (2,4)		68 (2,2)	1,09 (0,78; 1,51)	1,09 (0,78; 1,52) p=ns	0,002 (-0,01; 0,01) p=ns	na

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)		14 (0,4)		20 (0,6)	0,70 (0,35; 1,38)	0,70 (0,35; 1,39) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,002) p=ns	na
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)		1 (<0,1)		3 (<0,1)	na	0,33 (0,03; 3,20) p=ns	-0,0006 (-0,002; 0,0006) p=ns	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), na – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek zawiera AKL wnioskodawcy na str. 69.

Wnioskodawca przedstawił analizę złożonych punktów końcowych dotyczących nerek obejmujących alternatywne definicje:

- nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej;
- utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej.

Wyniki badania DELIVER wykazały, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku związane jest z IS o 33% większym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego: nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej (HR=1,33 (95%CI: 1,05; 1,64)). Natomiast w zakresie złożonego punktu końcowego: utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania (dane nieprzedstawione w tabeli).

Szczegółowe wyniki analizy ww. punktów końcowych zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 70-74.

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie złożonych punktów końcowych dotyczących nerek obejmujących alternatywną definicję zawiera AKL wnioskodawcy na str. 71-72 oraz 74.

- zmiana eGFR w czasie – dane ciągłe

Zgodnie z wynikami badania DELIVER w grupie DAPA obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) istotnie statystycznie większy spadek eGFR, w porównaniu z grupą placebo. Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo. W całym okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 27. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie

Punkt końcowy	MD (95%CI)
Zmiana eGFR (0-1 mies.), ml/min/1,73 m ²	MD=-3,3 (-3,8; -2,7) p<0,001
Zmiana eGFR (1-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	MD=1,4 (1,0; 1,8) p<0,001
Zmiana eGFR (0-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	MD=0,5 (0,1; 0,9) p=0,01

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), MD – różnica średnich (ang. *mean difference*)

Wyniki analizy skuteczności badania włączonego do analizy dodatkowej

Zgodnie z wynikami badania PRESERVED-HF zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza KCCQ po 12 tygodniach leczenia we wszystkich domenach: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score*, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score*, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Physical Limitations*. Ponadto wykazano również IS poprawę po zastosowaniu DAPA w porównaniu z PLC w zakresie testu 6-minutowego marszu. W zakresie

pozostałych punktów końcowych tj. poziom NT-proBNP, BNP, HbA1c, masy ciała oraz skurczowego ciśnienia krwi nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności z badania PRESERVED-HF – dane ciągłe

Punkt końcowy	DAPA, N=162 średnia (95%CI)	PLC, N=162 średnia (95%CI)	MD (95%CI) wartość p
KCCQ-CS [pkt]	68,6 (66,2; 71,0)	62,8 (60,4; 65,3)	5,8 (2,3; 9,2) p=0,001
KCCQ-OS [pkt]	68,9 (66,5; 71,3)	64,5 (62,1; 66,8)	4,5 (1,1; 7,8) p=0,009
KCCQ-TS [pkt]	-	-	5,8 (2,0; 9,6) p=0,003
KCCQ-PL [pkt]	-	-	5,3 (0,7; 10,0) p=0,026
6MWT [m]	262 (252; 272)	242 (232; 252)	20,1 (5,6; 34,7) p=0,007
NT-proBNP [pg/m]	733 (673; 799)	739 (678; 805)	0,99 (0,88; 1,12) p=0,900
BNP [pg/ml]	147 (136; 160)	147 (136; 160)	1,00 (0,89; 1,12) p=0,990
HbA1c [%]*	6,5 (6,4; 6,6)	6,6 (6,5; 6,7)	Bd
Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]	133 (130; 135)	133 (131; 136)	-0,6 (-4,4; 3,3) p=0,780
Masa ciała [kg]	101,3 (100,9; 101,8)	102,1 (101,6; 102,6)	-0,72 (-1,42; -0,01) p=0,046

* dane nieopublikowane, na podstawie <https://clinicaltrials.gov/>

Skróty: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minutes walking test*), BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*), DAPA – dapagliflozyna, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HbA1c – Hemoglobina glikowana, KCCQ-CS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score, KCCQ-TS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (ocena objawów), KCCQ-PL – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Physical Limitations (ocena ograniczeń fizycznych), MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), PLC – placebo

Wyniki badania PRESERVED-HF wskazują dodatkowo, że zastosowanie dapagliflozyny wiąże się z istotną statystycznie korzyścią w zakresie osiągnięcia przez chorych co najmniej 5 punktowej poprawy w wyniku kwestionariusza KCCQ w domenie Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score. W zakresie pozostałych punktów końcowych tj. osiągnięcia co najmniej 5 punktowej poprawy wyniku kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, co najmniej 20% zmniejszenia NT-proBNP, co najmniej 20% zmniejszenia BNP oraz co najmniej 5 punktowej poprawy wyniku kwestionariusza KCCQ i co najmniej 20% zmniejszenia NT-proBNP nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności z badania PRESERVED-HF – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	DAPA, N=162, n (%)	PLC N=162, n (%)	OR (95%CI) wartość p
Chorzy z ≥ 5 pkt poprawą wyniku kwestionariusza KCCQ-CS	69 (45,4)	53 (34,8)	1,64 (0,98; 2,75) p=0,06
Chorzy z ≥ 5 pkt poprawą wyn ku kwestionariusza KCCQ-OS	75 (49,4)	58 (38,2)	1,73 (1,05; 2,85) p=0,03
Chorzy z $\geq 20\%$ zmniejszeniem NT-proBNP	48 (32,0)	44 (29,3)	1,2 (0,72; 2,01) p=0,48
Chorzy z $\geq 20\%$ zmniejszeniem BNP	50 (33,8)	49 (29,3)	1,1 (0,66; 1,81) p=0,74
Chorzy z ≥ 5 pkt. poprawą wyn ku kwestionariusza KCCQ i $\geq 20\%$ zmniejszeniem NT-proBNP	23 (15,5)	15 (10,0)	1,94 (0,90; 4,15) p=0,09

Skróty: BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, KCCQ-CS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score, NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy w zakresie danych pochodzących z badania DELIVER ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 1% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wyniki dla pozostałych zdarzeń zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA w porównaniu z ramieniem PLC. Szansa ww. zdarzenia była o 14% mniejsza w grupie DAPA w porównaniu z grupą PLC (OR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,99) wynik na pograniczu istotności statystycznej). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania DELIVER - zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	DAPA (N=3 126), n (%)	PLC (N=3 127), n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
Poważne AEs łącznie	1 361 (43,5)	1 423 (45,5)	0,92 (0,84; 1,02) p=ns	-0,02 (-0,04; 0,005) p=ns
AEs powodujące przerwanie leczenia łącznie	182 (5,8)	181 (5,8)	1,01 (0,81; 1,24) p=ns	0,0003 (-0,01; 0,01) p=ns
AEs powodujące pominięcie dawki łącznie	436 (13,9)	494 (15,8)	0,86 (0,75; 0,99) p=0,04	-0,02 (-0,04; -0,001)* p=0,04
AEs prowadzące do zgonu łącznie	507 (16,2)	529 (16,9)	0,95 (0,83; 1,09) p=ns	-0,01 (-0,03; 0,01) p=ns

* NNH= 54,04 (95%CI: 27,67; 1148,54) – oszacowania własne analityków Agencji

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że zastosowanie DAPA było związane z IS większą częstością występowania COVID-19 w porównaniu z PLC (OR=1,27 (95%CI: 1,01; 1,61), natomiast zastoinowa niewydolność serca występowała z IS mniejszą częstością w ramieniu DAPA w porównaniu z ramieniem PLC (OR=0,69 (95%CI: 0,48; 0,996)). Ponadto niewydolność serca występowała z IS (w zakresie RD) większą częstością w ramieniu PLC w porównaniu z ramieniem DAPA (RD=-0,03 (95%CI: -0,04; -0,01)). Parametr OR dla punktu końcowego niewydolność serca nie osiągnął progu istotności statystycznej (p>0,05). W zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym zdarzeń prowadzących do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa badania DELIVER - poszczególne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	DAPA (N=3 126), n (%)	PLC (N=3 127), n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
ZN potencjalnie narażające na ryzyko amputacji kończyny dolnej	188 (6,0)	199 (6,4)	0,94 (0,77; 1,16) p=ns	-0,003 (-0,02; 0,01) p=ns
Zmniejszenie objętości płynów – poważne lub powodujące przerwanie leczenia	42 (1,3)	32 (1,0)	1,32 (0,83; 2,09) p=ns	0,003 (-0,002; 0,01) p=ns
Nerkowe ZN - poważne lub powodujące przerwanie leczenia	73 (2,3)	79 (2,5)	0,92 (0,67; 1,27) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,01) p=ns
Poważne zdarzenia niepożądane				
Niewydolność serca	262 (8,4)	343 (11,0)	0,74 (0,63; 0,88) p=ns	-0,03 (-0,04; -0,01)* p=0,0005
COVID-19	165 (5,3)	131 (4,2)	1,27 (1,01; 1,61) p=0,04	0,01 (0,0004; 0,02)** p=0,04
Zapalenie płuc	97 (3,1)	96 (3,1)	1,01 (0,76; 1,35) p=ns	0,0003 (-0,01; 0,01) p=ns
COVID-19 zapalenie płuc	78 (2,5)	81 (2,6)	0,96 (0,70; 1,32) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,01) p=ns

Punkt końcowy	DAPA (N=3 126), n (%)	PLC (N=3 127), n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
Udar niedokrwienny	66 (2,1)	60 (1,9)	1,10 (0,77; 1,57) p=ns	0,002 (-0,01; 0,01) p=ns
Migotanie przedsionków	57 (1,8)	47 (1,5)	1,22 (0,82; 1,80) p=ns	0,003 (-0,003; 0,01) p=ns
Ostry zawał mięśnia sercowego	51 (1,6)	58 (1,9)	0,88 (0,60; 1,28) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,004) p=ns
Zastoinowa niewydolność serca	51 (1,6)	73 (2,3)	0,69 (0,48; 0,996) p=0,05	-0,01 (-0,01; -0,0001) *** p=0,05
Ostra niewydolność serca	47 (1,5)	55 (1,8)	0,85 (0,58; 1,26) p=ns	-0,003 (-0,01; 0,004) p=ns
Ostre uszkodzenie nerek	46 (1,5)	50 (1,6)	0,92 (0,61; 1,38) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,005) p=ns
Niestabilna dławica piersiowa	43 (1,4)	59 (1,9)	0,73 (0,49; 1,08) p=ns	-0,01 (-0,01; 0,001) p=ns
Zgon	36 (1,2)	38 (1,2)	0,95 (0,60; 1,50) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,005) p=ns
Zapalenie tkanki łącznej	31 (1,0)	18 (0,6)	1,73 (0,97; 3,10) p=ns	0,004 (-0,0002; 0,01) p=ns
Zakażenie dróg moczowych	30 (1,0)	32 (1,0)	0,94 (0,57; 1,55) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,004) p=ns
Nagły zgon sercowy	23 (0,7)	30 (1,0)	0,77 (0,44; 1,32) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,002) p=ns
Poszczególne zdarzenia prowadzące do zgonu				
Niewydolność serca	61 (2,0)	61 (2,0)	1,0003 (0,70; 1,43) p=ns	0,00001 (-0,01; 0,01) p=ns
Zgon	54 (1,7)	52 (1,7)	1,04 (0,71; 1,53) p=ns	0,001 (-0,01; 0,01) p=ns
COVID-19 zapalenie płuc	42 (1,3)	36 (1,2)	1,17 (0,75; 1,83) p=ns	0,002 (-0,004; 0,01) p=ns
Nagły zgon sercowy	26 (0,8)	37 (1,2)	0,70 (0,42; 1,16) p=ns	-0,004 (-0,01; 0,001) p=ns

* NNH=38,64 (95%CI: 24,68; 89,00) – oszacowania własne analityków Agencji

** NNH = 91 (95%CI: 46, 2732)

*** NNH = 142,24 (95%CI: 71,74; 8238,62) – oszacowania własne analityków Agencji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), ZN – zdarzenia niepożądane

Dodatkowo w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedłożył wyniki badania DELIVER w zakresie oceny wpływu leczenia DAPA na ciśnienie skurczowe (SBP, ang. *systolic blood pressure*) oraz wyniki sercowo-naczyniowe (publikacja Selvaraj 2023).

Wyniki badania wskazują, że wyjściowy poziom SBP nie jest związany z uzyskaniem IS w zakresie I rzędowego, złożonego punktu końcowego ($p>0,05$). Ryzyko zgonu z przyczyn CV oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny istotnie statystycznie malało wraz ze wzrostem wyjściowego poziomu SBP ($p>0,05$). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od poziomu SBP były zbliżone. Szczegółowe wyniki zamieszczono w dokumencie Uzupełnienia wnioskodawcy na str. 7-9.

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy dodatkowej

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PRESERVED-HF, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów, w którymkolwiek z ramion. W badaniu nie wykazano IS różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy ramionami badania. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania PRESERVED-HF

Punkt końcowy	DAPA, N=162 n (%)	PLC, N=162 n (%)	OR (95% CI)* wartość p	RD (95% CI)* wartość p
AEs łącznie	44 (27,2)	38 (23,5)	1,22 (0,74; 2,01) p=0,4436	3,70 (-5,76; 13,16) p=0,4429

Punkt końcowy	DAPA, N=162 n (%)	PLC, N=162 n (%)	OR (95% CI)* wartość p	RD (95% CI)* wartość p
Poważne AEs	31 (19,1)	22 (13,6)	1,51 (0,83; 2,73) p=0,1783	5,56 (-2,48; 13,59) p=0,1752
AEs powodujące przerwanie leczenia	18 (11,1)	15 (9,3)	1,23 (0,59; 2,52) p=0,5821	1,85 (-4,73; 8,44) p=0,5814
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	7 (4,3)	8 (4,9)	0,87 (0,31; 2,46) p=0,7916	-0,62 (-5,19; 3,96) p=0,7915
Ostre uszkodzenie nerek	5 (3,1)	5 (3,1)	1,00 (0,28; 3,52) p=1,0000	0,00 (-3,77; 3,77) p=1,0000
Zmniejszenie objętości płynów	11 (6,8)	7 (4,3)	1,61 (0,61; 4,27) p=0,3359	2,47 (-2,51; 7,45) p=0,3313

* oszacowania własne analityków Agencji

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m². W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40% (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało 9 placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR \geq 25 ml/min/1,73 m². Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu dapagliflozyny były:

- występująca bardzo często (\geq 1/10): hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny),
- występujące często (\geq 1/100 do < 1/10): zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.
- Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
- W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów,

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

- U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.
- W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.
- Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.
- U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.
- Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.
- Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.
- Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Forxiga. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie DELIVER przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie DELIVER oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (DAPA, Forxiga) w dawce 10 mg/dobę dodanej do terapii standardowej (terapia typu „add on”) w porównaniu z placebo dodanego do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (I rzędowy punkt końcowy): pogorszenie HF (niewydolności serca) (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% (HR=0,82 (95%CI: 0,73; 0,92)). W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę złożonego punktu końcowego w podgrupach chorych w zależności m.in. od wieku, płci, poziomu białka NT-proBNP, cukrzycy typu 2, poziomu eGFR czy też poziomu LVEF. Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były spójne we wszystkich predefiniowanych podgrupach chorych.

Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,3 roku (mediana) nie wiązało się z IS różnicą w zakresie ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,94 (95%CI: 0,83; 1,07)) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,88 (95%CI: 0,74; 1,05)).

Ponadto zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21% (HR=0,79 (95%CI: 0,69; 0,91)), jak również z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji

z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23% (HR=0,77 (95%CI: 0,67; 0,89)). W zakresie pilnej wizyty HF nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

W badaniu DELIVER oceniono jakość życia z zastosowaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Wyniki badania wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem IS korzyści w zakresie takich domen jak:

- *Total Symptom Score* (MD=2,4 (95%CI: 1,5; 3,3)),
- *Physical Limitation Score* (MD=1,9 (95%CI: 0,9; 3,0)),
- *Clinical Summary Score* (MD=2,3 (95%CI: 1,5; 3,2)),
- *Overall Summary Score* (MD=2,1 (95%CI: 1,3; 2,9)),

jak również w zakresie wartości wyjściowej uzyskanej po 8 miesiącach (MD=1,11 (95%CI: 1,03; 1,21)) oraz wartości wyjściowej uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych (MD=2,4 (95%CI: 1,5; 3,4)). Niemniej ww. wyniki nie są istotne klinicznie³.

Ponadto wykazano IS oraz istotną klinicznie poprawę po zastosowaniu DAPA vs PLC o co najmniej 5 punktów, a także o co najmniej 10 punktów w zakresie kwestionariusza:

- *KCCQ-Total Symptom Score* (odpowiednio: OR=1,16 (95%CI: 1,03; 1,30) oraz OR=1,15 (95%CI: 1,02; 1,30)),
- *KCCQ-Physical Limitation Score* (OR=1,20 (95%CI: 1,06; 1,35), OR=1,24 (95%CI: 1,09; 1,41)),
- *KCCQ-Clinical Summary Score* (OR=1,17 (95%CI: 1,04; 1,31), OR= 1,20 (95%CI: 1,06; 1,36))
- *KCCQ-Overall Summary Score* (OR=1,12 (95%CI: 0,99; 1,26), OR= 1,16 (95%CI: 1,03; 1,31)).

Ponadto wykazano, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC związane jest z IS i istotnie kliniczną poprawą o co najmniej 15 punktów w zakresie kwestionariuszy:

- *KCCQ-Physical Limitation Score* (OR=1,19 (95%CI: 1,03; 1,36)),
- *KCCQ-Clinical Summary Score* (OR=1,15 (95%CI: 1,01; 1,31))
- *KCCQ-Overall Summary Score* (OR=1,19 (95%CI: 1,04; 1,36)).

W grupie DAPA z IS mniejszą częstością wystąpiło pogorszenie o co najmniej 5 punktów w wynikach kwestionariuszy:

- *KCCQ-Total Symptom Score* (OR=0,76 (95%CI: 0,66; 0,88)),
- *KCCQ-Clinical Summary Score* (OR=0,75 (95%CI: 0,65; 0,86))
- oraz *KCCQ-Overall Summary Score* (OR=0,78 (95%CI: 0,68; 0,90)).

W zakresie analizy bezpieczeństwa zastosowanie DAPA vs PLC w okresie obserwacji 2,3 roku (mediana) w analizowanej populacji pacjentów wiązało się z IS mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki łącznie (OR= 0,86 (95%CI: 0,75; 0,99) granica istotności statystycznej). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że zastosowanie DAPA było związane z IS mniejszą częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zastoinowej niewydolności serca (OR=0,69 (95%CI: 0,48; 0,996)) oraz z IS częstszym występowaniem COVID-19 (OR=1,27 (95%CI:1,01; 1,61)). Dodatkowo zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC związane było z IS (w zakresie parametru RD) mniejszą częstością występowania niewydolności serca (RD=-0,03 (95%CI: -0,04; -0,01)). Parametr OR dla punktu końcowego niewydolność serca nie osiągnął progu istotności statystycznej ($p>0,05$). W zakresie pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

W ramach dodatkowych dowodów wnioskodawca włączył do analizy badanie PRESERVED-HF. Badanie to włączono dodatkowo z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia w zakresie charakterystyki populacji. W badaniu PRESERVED-HF nie wszyscy pacjenci mieli powiększenie lewego przedsionka (LA) lub przerost lewej komory (LV). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP \geq 225 pg/ml lub BNP \geq 75 pg/ml (w przypadku

³Zmiana wyniku o 5 punktów uznawana jest za istotną klinicznie

chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP \geq 375 pg/ml lub BNP \geq 100 pg/ml). Dla celów poglądowych zdecydowano o skrótowym omówieniu wyników PRESERVED-HF.

Zgodnie z wynikami badania PRESERVED-HF zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza KCCQ po 12 tygodniach leczenia we wszystkich domenach: *KCCQ-Clinical Summary Score* (MD=5,8 (95%CI: 2,3; 9,2)), *KCCQ-Overall Summary Score* (MD=4,5 (95%CI: 1,1; 7,8)), *KCCQ-Total Symptom Score* (MD=5,8 (95%CI: 2,0; 9,6)), *KCCQ-Physical Limitations* (MD=5,3 (95%CI: 0,7; 10,0)). Ponadto wykazano IS poprawę po zastosowaniu DAPA w porównaniu z PLC w zakresie testu 6-minutowego marszu (MD=20,1 (95%CI: 5,6; 34,7)). W zakresie pozostałych punktów końcowych tj. poziom NT-proBNP, BNP, HbA1c, masy ciała oraz skurczowego ciśnienia krwi nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie DAPA wiąże się z IS korzyścią w zakresie osiągnięcia przez chorych co najmniej 5 punktowej poprawy w wyniku kwestionariusza KCCQ w domenie KCCQ- Clinical Summary Score (OR=1,73 (95%CI: 1,05; 2,85)).

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano IS różnic pomiędzy DAPA vs PLC, w ocenie m.in. takich punktów końcowych jak: zdarzenia niepożądane łącznie, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, czy też zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Badania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca do AKL włączył 4 badania: Lin 2022, Lou 2022, Jhund 2022 oraz Banerjee 2023. Należy zaznaczyć, że odnalezione opracowania wtórne nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy, gdyż w przypadku badań Lin 2022, Lou 2022 oraz Banerjee 2023 nie dotyczą oceny skuteczności dapagliflozyny, a wszystkich leków z grupy SGLT-2. Z uwagi na powyższe w ramach niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników ww. badań, a szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 29-30 (Lin 2022, Lou 2022) oraz w uzupełnieniach na str. 14-18 (Lou 2022, Lin 2022) oraz str. 6-7 (Banerjee 2023).

Natomiast w przypadku metaanalizy Jhund 2022, wyniki pochodzą z populacji szerszej niż wnioskowana (metaanaliza badań DELIVER oraz z badania DAPA-HF obejmującego populację pacjentów chorych z niewydolnością serca oraz LVEF \leq 40%).

Niemniej z uwagi na fakt, iż opracowanie Jhund 2022 miało na celu dostarczenie dodatkowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa DAPA jako opcji terapeutycznej dla chorych z niewydolnością serca, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników badania.

Do analizy włączono łącznie 11 007 pacjentów z niewydolnością serca, z czego 4 744 chorych miało LVEF \leq 40%, a 6 263 miało LVEF $>$ 40%. Do grupy placebo zrandomizowano 5 503 osoby, a do grupy DAPA 5 504 osoby. Średni poziom LVEF oraz mediana LVEF wynosiły 44%. Mediana czasu obserwacji dla obydwu badań wyniosła 22 miesiące.

Wszystkie wskaźniki dotyczące założonych uprzednio punktów końcowych były niższe w grupie DAPA w porównaniu do placebo. Stosowanie DAPA było związane m.in. z IS większą redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,86 (95%CI: 0,76; 0,97), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,90 (95%CI: 0,82; 0,99) wynik na pograniczu istotności statystycznej), całkowitej liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca (RR=0,71 (95%CI: 0,65; 0,78) oraz ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zapalenia mięśnia sercowego oraz udaru (MACE, ang. *major adverse cardiovascular events*, HR=0,90 (95%CI: 0,81; 1,00), wynik na pograniczu istotności statystycznej) w porównaniu do placebo. W metaanalizie Jhund 2022 przeprowadzono analizę wyników w subpopulacjach pacjentów m.in. w subpopulacji pacjentów z LVEF $>$ 40%, gdzie wykazano, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest mniejsze w grupie DAPA, w porównaniu z placebo, jednakże wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,89 (95%CI: 0,76; 1,04)).

Zestawienie danych Forxiga (dapagliflozyna) vs Jardiance (empagliflozyna)

Ze względu trwający proces refundacyjny dla leku Jardiance (empagliflozyna), który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii, w poniższej tabeli przedstawiono analizę badań rejestracyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna, badanie DELIVER) oraz Jardiance (empagliflozyna, badanie EMPEROR).

Zgodnie z poniższym zestawieniem danych kryteria włączenia do badań DELIVER i EMPEROR różnią się. Główne różnice odnotowano w zakresie wieku pacjentów w czasie kwalifikacji: w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów od 40 r.ż., a w badaniu EMPEROR od 18 r.ż. Ponadto do badania EMPEROR kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP $>$ 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; podczas gdy w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków. Niemniej pomimo powyższych różnic należy zaznaczyć, iż mediana wieku pacjentów w badaniach nie różni się. Mediana stężenia NT-proBNP pomiędzy badaniami różniła się nieznacznie (DELIVER vs EMPEROR: 1011,0 pg/mL vs 994,0 pg/mL). Wyniki obydwu badań wskazują, że zarówno empagliflozyna,

jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) w porównaniu z placebo. Natomiast w zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAPA/EMPA w porównaniu z placebo. Szczegółowe różnice zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zestawienie charakterystyk oraz wyników badań DELIVER dla leku Forxiga oraz EMPEROR dla leku Jardiance

Badanie	DELIVER (Forxiga)	EMPEROR-Preserved (Jardiance) [^]
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	
Populacja pacjentów włączona do badania	Dorośli pacjenci (>40 r.ż.) z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥300 pg/ml (lub ≥600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA	Dorośli pacjenci (>18 r.ż.) 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 >300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).
Liczba pacjentów (N)	3131 (6 263)	2997 (5 988)
Średni wiek*	71,8 lat	71,8 lat
Odsetek kobiet*	43,6%	44,6%
Średnie eGFR**	61,19 ml/min/1,73 m ²	60,6 ml/min/1,73 m ²
Okres obs. (mediana)**	2,3 roku	2,2 roku (26,2 mies.)
BStC	Terapia standardowa obejmowała stosowanie diuretyków pętlowych (72,3%), leków z grupy ACEI (33,3%) (lub ARB, (34,2%)) i beta adrenolityków (76,1%), antagonistów receptora mineralokortykoidów (38,7%), ARNI (4,2%). Ponadto w badaniu byli pacjenci z rozrusznikiem serca (10,6%) oraz ze wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem (1,8%).	Chorzy stosowali standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, obejmującą najczęściej leki moczopędne (86%) i beta-blokery (86%), a w dalszej kolejności – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi; 40%) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB; 39%) oraz antagonistów aldosteronu (37%) i blokery kanału wapniowego (30%). Ponadto w próbie badania znaczącą część stanowili chorzy przyjmujący aspirynę (42%) lub inne leki przeciwplatekcyjne (16%), a także antykoagulanty (48%). Większość zakwalifikowanych chorych (69%) przyjmowała statyny.
Odsetek pacjentów z NYHA*	<ul style="list-style-type: none"> z klasą czynnościową NYHA II: 73,9% z klasą czynnościową NYHA III: 25,8% z klasą czynnościową NYHA IV: 0,3% 	<ul style="list-style-type: none"> z klasą czynnościową NYHA II: 81,1% z klasą czynnościową NYHA III: 18,4% z klasą czynnościową NYHA IV: 0,3%
Odsetek pacjentów z LVEF*	<ul style="list-style-type: none"> z LVEF ≤49%: 34,1% z LVEF 50-59%: 36,2% z LVEF ≥60%: 29,7% 	<ul style="list-style-type: none"> z LVEF > 40% do < 50%: 33,2% z LVEF ≥ 50% do < 60%: 34,3% z LVEF ≥ 60%: 32,5%
Stężenie NT-proBNP (mediana)*	1 011,0 pg/mL	994,0 pg/mL
I rzędowy punkt końcowy n (%)	Nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej DAPA vs PLC: 512 (16,4%) vs 610 (19,5%) HR= 0,82 (95%CI: 0,73; 0,92)	Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca EMPA vs PLC: 415 (13,8%) vs 511 (17,1%) HR= 0,79 (95%CI: 0,69; 0,90)
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej n (%)	DAPA vs PLC: 231 (7,3%) vs 261 (8,3%) HR=0,88 (95%CI: 0,74; 1,05)	EMPA vs PLC: 219 (7,3%) vs 244/ (8,2%) HR= 0,91 (95%CI: 0,76; 1,09)
Zgon niezależnie od przyczyn n (%)	DAPA vs PLC 497 (15,9%) vs 526 (16,8%) HR=0,94 (95%CI: 0,83; 1,07)	422 (14,1%) vs 427 (14,3%) HR= 1,00 (95%CI: 0,87; 1,15)

[^]źródło: Anker 2020, Anker 2021

* dane dla ramienia DAPA / EMPA

** dane dla całej populacji pacjentów z badania DELIVER/EMPEROR (DAPA/EMPA+PLC)

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor), ARB – Antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker), ARNI – Antagonista receptora dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny, Ci – przedział ufności (ang. confidence interval) DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), EMPA – empagliflozyna, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction), NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide), NYHA – New York Heart Association, PLC – placebo, RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. randomized cotrolled trial)

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.*

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję lek Forxiga (dapagliflozyna, terapia dodana do postępowania standardowego) porównano z placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 30 lat.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zagranicznego dostosowanego do warunków polskich. W analizie wykorzystano kohortowy model ze strukturą modelu Markowa. Założono występowanie 4 stanów zdrowia scharakteryzowanych przez kwartyle całkowitego nasilenia objawów (TSS) kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)⁴, a progresja choroby jest wykrywana za pomocą przejść między kwartylami (KCCQ-TSS określa ilościowo częstość i nasilenie objawów). W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń przemijających (hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ang. hospitalisation for heart failure, HHF; oraz nagła wizyta z powodu niewydolności serca, ang. urgent heart failure visit, UHFV) – naliczanie kosztu zdarzenia i związanego ze zdarzeniem spadku użyteczności następuje jednorazowo w cyklu, w którym występuje. Uwzględniono również zgony sercowo-naczyniowe i pozostałe jako stan terminalny.

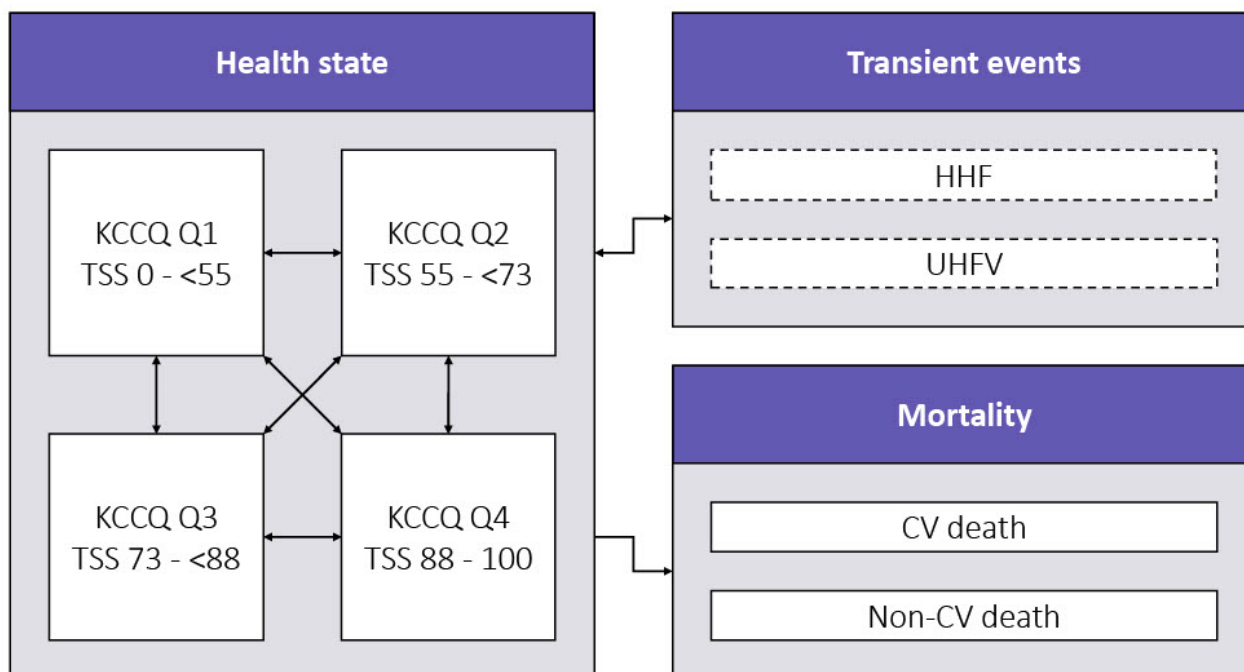
⁴ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – narzędzie zaprojektowane w celu pomiaru stanu zdrowia w niewydolności serca, reprezentuje HRQoL pacjentów; poszczególne kwartyle KCCQ-TSS odpowiadają następującym klasom NYHA:

NYHA I = KCCQ-TSS Q4 (najlepszy stan)

NYHA II = KCCQ-TSS Q3

NYHA III = KCCQ-TSS Q2

NYHA IV = KCCQ-TSS Q1 (najgorszy stan)



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy (linie ciągłe dotyczą stanów zdrowia; linie przerywane dotyczą zdarzeń przemijających niebędących stanami zdrowia; szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 7.1.1)

Długość cyklu wynosi 1 miesiąc, nie odnaleziono natomiast informacji o zastosowaniu korekty połowy cyklu.

Model opracowano w programie Microsoft Excel 365.

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 7.1 AE wnioskodawcy.

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 DELIVER.

W zakresie charakterystyki wejściowej pacjentów wykorzystano dane dotyczące populacji ITT, przyjmując, iż populacja ta jest reprezentatywna dla populacji docelowej zdefiniowanej proponowanym wskazaniem refundacyjnym.

Prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowotnymi (kwartyle KCCQ-CSS) oszacowano na podstawie wyników obserwacji z okresu między 1-4 mies. oraz okresu powyżej 5 mies. raportowanych w badaniu DELIVER, wskazując na *różny profil progresji choroby u pacjentów podczas wczesnego leczenia w porównaniu z późnym leczeniem, przy czym w ciągu pierwszych czterech miesięcy przejście pacjentów do innych stanów zdrowia jest bardziej prawdopodobne (większa zmienność) w porównaniu z czasem od 5 miesiąca*. Macierze prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowotnymi w modelu, wraz z ich wartościami, przedstawiono w rozdziale 7.2.2 AE wnioskodawcy.

W zakresie analizy przeżycia wykorzystano dane z poziomu pacjenta raportowane w badaniu DELIVER. Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia, stosunkowo krótki czas obserwacji w badaniu DELIVER (mediana obserwacji 28 mies.) oraz znacznie dłuższy horyzont czasowy analizy (dożywotni, 30-letni) konieczna była ekstrapolacja wyników. Ocena ryzyka wykazała różne profile ryzyka w pierwszym roku w porównaniu do kolejnych lat, co spowodowało wybór modelowania przedziałowego.. Do długoterminowej ekstrapolacji wykorzystano dane zewnętrzne (pochodzące z metaanalizy Jones 2019⁵ oraz obserwacyjnego badania rzeczywistej praktyki klinicznej Shahim 2021⁶), do których dostosowano dane z badania DELIVER.

⁵ przegląd systematyczny i metaanaliza badań dotyczących krótko- i długoterminowych wyników leczenia pacjentów z HF

⁶ prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe badanie dotyczące długoterminowych wyników w zakresie śmiertelności pacjentów z HF

Dopasowania krzywych przeżycia do modelu dokonano w oparciu o kryteria AIC i BIC z uwzględnieniem faktu, iż świadczą one o dopasowaniu modelu do obserwowanych danych, natomiast nie świadczą o trafności ekstrapolacji. Na podstawie kryteriów AIC i BIC jako najlepiej dopasowane wskazano rozkłady log-logistyczny, uogólniony-gamma oraz Weibulla. Po uwzględnieniu ekstrapolacji na dożywotni horyzont czasowy oraz średniego wieku początkowego w badaniu DELIVER () odrzucono rozkłady log-logistyczny oraz uogólniony-gamma. Na podstawie powyższych oszacowań wybrano skorygowany rozkład Weibulla jako najbardziej odpowiedni do analizy podstawowej.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: ostre uszkodzenie nerek, amputacja, złamanie, zakażenie dróg moczowych oraz zmniejszenie objętości płynów. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.2.7 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 7.4.):

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty zdarzeń przemijających i zgonów,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Koszty interwencji i komparatorów

Ze względu na to, że produkt leczniczy Forxiga jest terapią dodaną do leczenia standardowego, a dapagliflozynę porównano z placebo, wskazano, że koszty terapii standardowej są nieróżniące.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Forxiga będzie refundowany w ramach

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Zgodnie z ChPL Forxiga zalecana dawka dapagliflozyny w niewydolności serca to 10 mg raz na dobę.

W tabeli poniżej przestawiono koszty za opakowanie oraz

Tabela 35.

Koszty stanów zdrowia

Koszty stanu zdrowia w niewydolności serca przyjęto na podstawie wyników badania POLKARD (publikacja Czech 2013) oceniającego procedury diagnostyczne, leczenie i koszty ponoszone u pacjentów z niewydolnością serca w losowo wybranych ośrodkach na różnych poziomach opieki (analiza danych za roku 2011). W analizie przedstawiono koszty na rok 2022 uwzględniając współczynniki inflacji – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. Koszty stanów zdrowia pacjentów z niewydolnością serca uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 7.4.2)

Stan zdrowia	Koszt roczny w perspektywie NFZ (SE*) [PLN]
NYHA I = KCCQ-TSS Q4 (najlepszy stan)	684,93 (68,49)
NYHA II = KCCQ-TSS Q3	682,44 (68,24)
NYHA III = KCCQ-TSS Q2	861,97 (86,20)
NYHA IV = KCCQ-TSS Q1 (najgorszy stan)	1121,80 (112,18)

Skróty: KCCQ – kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA – New York Heart Association; SE – błąd standardowy (ang. Standard error); TSS – całkowity wynik nasilenia objawów

* założono, że SE wynosi 10% średniej wartości

Założono, że koszty w perspektywie wspólnej są równe kosztom w perspektywie NFZ.

Komentarz analityków Agencji:

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że w analizie ekonomicznej nie uwzględniono wskaźników inflacji za lata 2021 i 2022. W odpowiedzi wnioskodawca wyjaśnił, że uwzględnienie wskaźnika inflacji nie wpłynęło znacząco na wyniki analizy podstawowej.

Koszty zdarzeń przemijających i zgonów

Koszty zdarzeń przemijających i zgonów przyjęto jednorazowo w cyklu, w którym występują. Założono, że koszty w perspektywie wspólnej są równe kosztom w perspektywie NFZ. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Koszty wystąpienia zdarzeń przemijających i zgonów uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 7.4.2)

Zdarzenie	Koszt zdarzenia w perspektywie NFZ [^] (SE*) [PLN]	Źródło
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4 500,98 (450,98)	Średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP E50, E52 i E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Pilna wizyta z powodu niewydolności serca	4 500,98 (450,98)	
Zgon sercowo-naczyniowy	3 558,00 (355,80)	JGP E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Zgon inny niż CV	0	Założenie

Skróty: CV – sercowo-naczyniowe (ang. cardio-vascular); SE – błąd standardowy (ang. standard error)

[^] w perspektywie wspólnej koszty są tożsame

* założono, że SE wynosi 10% średniej wartości

Koszty zdarzeń niepożądanych

Założono jednorazowe naliczanie kosztów związanych z leczeniem występujących zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 7.4.2)

Zdarzenie	Koszt zdarzenia w perspektywie NFZ [^] (SE*) [PLN]	Źródło
Ostre uszkodzenie nerek	4 664 (466,40)	JGP L82, Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ

Zdarzenie	Koszt zdarzenia w perspektywie NFZ [^] (SE*) [PLN]	Źródło
Amputacja	12 445,86 (1 244,59)	Minimalna z wartości uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków ocenianych w cukrzycy (Fiasp, Ozempic, Ryzodeg, Invokana) i w zaburzeniach sercowo-naczyniowych (Xarelto), po uwzględnieniu inflacji.
Złamanie	5 202,36 (520,34)	Średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP H60, JGP H61, JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Zakażenie dróg moczowych	1 417,00 (141,70)	JGP L07, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ
Zmniejszenie objętości płynów	1 653,60 (165,36)	JGP K26, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ

Skróty: SE – błąd standardowy (ang. standard error)

[^] w perspektywie wspólnej koszty są tożsame

* założono, że SE wynosi 10% średniej wartości

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono użyteczności przypisane do stanów zdrowia w poszczególnych kwartylach KCCQ-TSS i spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń przemijających na podstawie badania DELIVER oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych na podstawie danych literaturowych. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń przemijających i niepożądanych są stosowane jednorazowo w cyklu, w którym wystąpiły. Szczegóły przedstawia tabela poniżej

Tabela 39. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz zdarzeń przemijających i niepożądanych uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 7.3)

Stan/Zdarzenie	Średnia użyteczność stanu/zdarzenia (SE*) [PLN]	Źródło
Użyteczności stanów zdrowia		
KCCQ-TSS Q1		Badanie DELIVER
KCCQ-TSS Q2		
KCCQ-TSS Q3		
KCCQ-TSS Q4		
Użyteczności zdarzeń przemijających		
HHF		Badanie DELIVER
UHFV		
Użyteczności zdarzeń niepożądanych		
Ostre uszkodzenie nerek		
Amputacja	-0,280 (0,056)	Beaudet 2014
Złamanie	-0,149 (0,033)	McEwan 2020
Zakażenie dróg moczowych	-0,003 (0,001)	Barry 1997
Zmniejszenie objętości płynów	-0,051 (0,012)	McEwan 2020

Skróty: HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca; KCCQ – kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SE – błąd standardowy (ang. standard error); TSS – całkowity wynik nasilenia objawów; UHFV – nagła wizyta z powodu niewydolności serca

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DAPA	PLC	DAPA	PLC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA w skojarzeniu z SoC vs SoC jest . Oszacowany ICUR dla porównania DAPA vs PLC wyniósł

Wyniki dla analizy kosztów efektywności (CEA) znajdują się w AE wnioskodawcy, dla perspektywy NFZ w rozdz. 8.1.1 oraz dla perspektywy wspólnej w rozdz. 8.2.1.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Komentarz analityków Agencji:

W opinii analityków Agencji

Biorąc pod uwagę, iż dapagliflozyna stanowi terapię dodaną do terapii standardowej (brak aktywnego komparatora) oraz wyższość wykazaną w ramach randomizowanego badania klinicznego (badanie DELIVER porównujące skuteczność kliniczną DAPA+SoC względem PLC+SoC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 7.9).

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej testowano łącznie 10 możliwych wariantów (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 7.9.1, 8.1.2 oraz 8.2.2), weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- alternatywny rozkład śmiertelności (funkcja przeżycia) niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych (rozkłady: Gomperta, log-normalny, wykładniczy, Weibulla (model nieskorygowany));

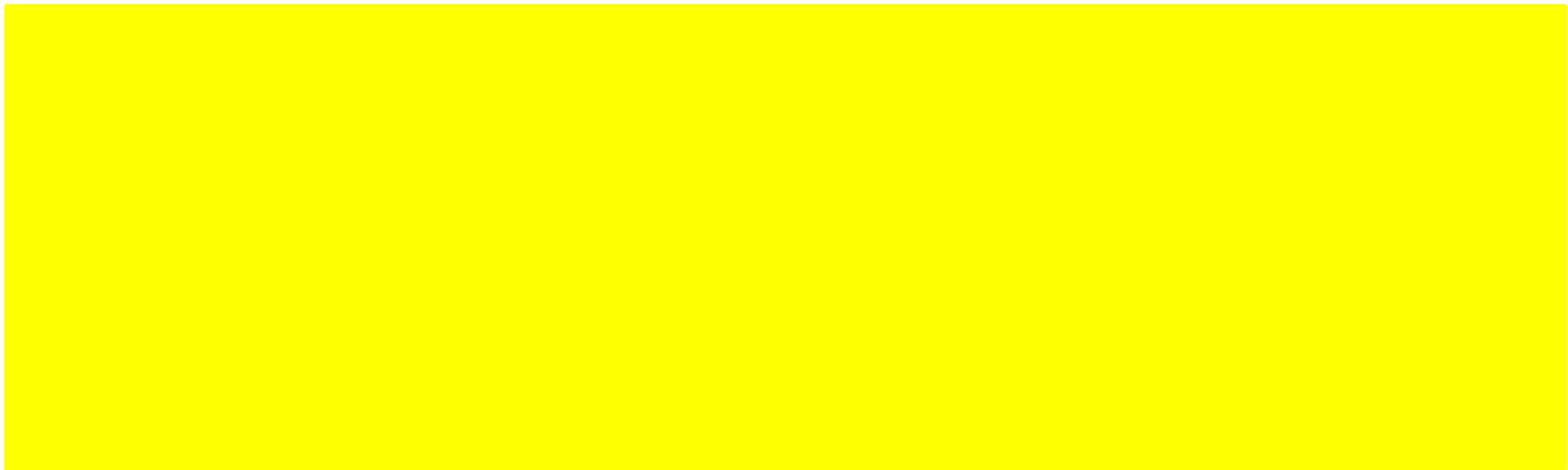
⁷ 175 926 zł/QALY

- alternatywny rozkład zdarzeń przemijających (model nieskorygowany);
- koszt hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (wariant minimalny i maksymalny kosztów);
- alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (na podst. AE dla leku Forxiga stosowanego w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową);
- alternatywny horyzont czasowy (10 lat);
- alternatywne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych).

Wyniki analizy wrażliwości

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 7.9.2, 8.1.3 oraz 8.2.3). Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię w skojarzeniu z terapią standardową porównano z placebo w skojarzeniu z terapią standardową. We wnioskowanym wskazaniu DAPA stanowi terapię dodaną (add-on).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Tak. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów efektywności (CEA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont (30-letni).
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 oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego DELIVER. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.*
- *Ze względu na (...) podobieństwa kliniczne niewydolności serca z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową oraz podobną konstrukcją kluczowych badań klinicznych, w analizie wykorzystano podejście analityczne, które jest identyczne z podejściem wykorzystanym w analizie dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (...).*
- *Śmiertelność pacjentów jest modelowana poprzez zastosowanie parametrycznych równań przeżycia opisujących zgon niezależnie od przyczyny, z niezależnymi równaniami śmiertelności specyficznymi dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania w trakcie badania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike. Ekstrapolację wyników badań oceniano poprzez porównanie z opublikowaną literaturą i opiniami ekspertów, w celu oszacowania wiarygodności klinicznej wyników długoterminowych. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Spośród testowanych modeli*

parametrycznych najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego w porównaniu z wcześniej opublikowanymi szacunkami dla leku zapewniał rozkład Weibulla.

Komentarz analityków Agencji:

W analizie podstawowej dla prognozy przeżycia wybrano rozkład Weibulla pomimo, iż ocena wyników dla skorygowanego modelu wykazała, że wg kryterium AIC i BIC najlepszym numerycznym dopasowaniem charakteryzował się rozkład log-logistyczny. Przy czym rozkład ten nie został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

- *Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia zdefiniowanymi przez kwantyle KCCQ TSS, odsetek chorych przerywających leczenie oraz częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi z badania DAPA-HF. Niezależne macierze przejścia uzyskano na podstawie pierwszych czterech miesięcy badania DAPA-HF, po których zaobserwowano punkt przegięcia. Drugą macierz przejścia zastosowano od 5 miesiąca obserwacji.*

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w pliku tekstowym oraz modelem źródłem danych dla prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia, odsetka chorych przerywających leczenie oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych było badanie DELIVER.

- *Chorzy, u których zostanie przerwane leczenie dapagliflozyną, są modelowani tak jak w grupie otrzymujących placebo; tj. pacjenci nieleczeni podlegają tym samym ryzykom, kosztom i zmniejszeniu użyteczności, jak pacjenci w grupie kontrolnej.*
- *Każdemu z modelowanych stanów zdrowia (w tym stanom przejściowym opisującym występowanie hospitalizacji) przypisano użyteczności. Z uwagi na duże rozbieżności pomiędzy użytecznościami stanów zdrowia odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego, wynikającymi z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie, w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania klinicznego DELIVER na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L, jako najbardziej wiarygodne źródło danych. Dane z badania DELIVER są jedynymi dostępnymi danymi dla wnioskowanej populacji chorych dające możliwość parametryzacji modelu ekonomicznego. Z uwagi na zastosowanie taryf brytyjskich, w ramach analizy wrażliwości testowo również alternatywny zestaw użyteczności przyjęty na podstawie analizy ekonomicznej dla dapagliflozyny stosowanej w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (różnice w wygenerowanych wynikach były na poziomie 3%).*

Komentarz analityków Agencji:

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że w analizie klinicznej nie przedstawiono wyników pochodzących z kwestionariusza EQ-5D-5L, na podstawie których wyznaczono użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu ekonomicznym. W odpowiedzi wnioskodawca przekazał poufne (nieopublikowane) dane dotyczące oceny jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D, przy czym dane te nie zawierały analizy i prezentacji ostatecznych wyników.

Ponadto, z uwagi na mapowanie użyteczności z wykorzystaniem taryf brytyjskich, wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej mogą nie odpowiadać w pełni populacji polskiej.

- *Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. sensitivity analysis, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: rozkłady śmiertelności, koszty hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, użyteczności stanów zdrowia, horyzont czasowy analizy oraz wartości stopy dyskontowej.*
- *Dodatkowo mając na uwadze niepewność oszacowań, testowano stabilność wyników w analizach dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanych w ramach badania DELIVER.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania DELIVER poza horyzont czasowy badań klinicznych.

- W analizie wnioskodawcy uwzględniono włączenie do refundacji kolejnej [REDACTED]

Przy czym, nie przedstawiono uzasadnienia [REDACTED]

Należy jednak zwrócić uwagę, [REDACTED]

- [REDACTED]
- W ramach uzupełnień przekazanych w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych, [REDACTED]

Dodatkowo, Agencja wskazała na zasadność uwzględnienia w ramach analizy wrażliwości wariantu, w którym charakterystyka wejściowa pacjentów odpowiada wskazaniu refundacyjnemu, tj. z wyłączeniem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością nerek. W odpowiedzi wskazano, że Forxiga jest refundowana jedynie w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 oraz w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego przewlekłej niewydolności nerek. Dodatkowo (...) *mając na uwadze refundację dapagliflozyny z istotnymi ograniczeniami i stosowanie jej jedynie u części populacji z daną jednostką chorobową, nie jest zasadne wykluczenie pełnych populacji z cukrzycą typu 2 i PChN z badania DELIVER. Należy zaznaczyć, że ewentualne wykluczenie populacji chorych z cukrzycą i PChN z badania DELIVER i prezentacja danych dla subpopulacji nie będzie miało istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i nie zmieni wniosków o kosztowej efektywności leku. Wyniki skuteczności dapagliflozyny niezależnie od analizowanej subpopulacji są zbliżone.*

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące danych wejściowych

- *Model wykorzystuje KCCQ TSS jako kluczowy czynnik rokowniczy w ocenie wyników leczenia i pomiarze ciężkości choroby, podczas gdy poprzednie modele w niewydolności serca jako czynnik rokowniczy wykorzystywały klasy funkcjonalne NYHA (New York Heart Association). Zastosowanie skali KCCQ TSS*

wynika z faktu, iż efekt leczenia dapagliflozyną jest niespójny u chorych w klasie NYHA III na początku badania w porównaniu z NYHA II i związany jest z nieistotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny i zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu z terapią standardową. Nieścisłość ta może wynikać z niespójności w sposobie klasyfikacji NYHA chorych włączonych do populacji całkowitej badania DAPA-HF. KCCQ TSS jest miarą jakości życia chorych z niewydolnością serca, która pozwala na ilościową ocenę objawów, podobnie zdefiniowaną wśród wszystkich chorych. Zastosowanie KCCQ TSS jako czynnik rokowniczy w opisywanym modelu związane jest z większą spójnością i możliwością uogólnienia klasyfikacji ryzyka u chorych z niewydolnością serca.

- Koszty uwzględnione w modelu obejmowały: koszt dapagliflozyny, roczne koszty niewydolności serca i leczenia cukrzycy, koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego oraz przy konserwatywnym założeniu utrzymania dotychczasowego dawkowania leków z terapii standardowej przyjęto, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion. Koszty terapii standardowej zostały uwzględnione w analizie w ramach kosztu niewydolności serca.
- Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (koszty niewydolności serca – wyniki badania POLKARD, koszty hipoglikemii, amputacji i kwasicy ketonowej – analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych) oraz Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ (koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych) i aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt dapagliflozyny). W przypadku kosztów niewydolności serca przyjęto upraszczające założenie, że koszty z perspektywy wspólnej będą równe kosztom z perspektywy NFZ. Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.
- W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano publikacji dla dapagliflozyny ocenianej u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową. Wynika to z niedawnej rejestracji leku, ale również dużej latencji w publikacji wyników analiz.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wątpliwości budzi zestawienie kosztów stanów zdrowia KCCQ-TSS. Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 7.4.2. AE wnioskodawcy KCCQ-TSS Q4 (najlepszy stan) odpowiada klasyfikacji NYHA I, a roczny koszt tego stanu (oszacowany na podstawie publikacji Czech 2013) wynosi 684,93 zł, natomiast koszt stanu NYHA IV odpowiadający stanowi KCCQ-TSS Q1 (najgorszy stan zdrowia) wynosi 1 121,80 zł. W modelu koszty te zostały przypisane odwrotnie (koszt stanu KCCQ-TSS Q4 został przypisany stanowi KCCQ-TSS Q1, itd.). Przeprowadzono obliczenia własne w tym zakresie, które wykazały niewielką zmianę w wynikach analizy podstawowej (patrz rozdz. 5.3.4).
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że *nie zaprezentowano szczegółowych oszacowań prowadzących do wyliczenia kosztów stanów zdrowia na podstawie badania POLKARD*. W odpowiedzi wnioskodawca przytoczył tabelę z publikacji Czech 2013, w której wymieniono koszty uwzględnione w oszacowaniach przeprowadzonych na potrzeby publikacji oraz zaznaczono te, które do swoich obliczeń wybrał wnioskodawca. Wśród wybranych przez wnioskodawcę znalazły się koszty wizyt ambulatoryjnych, wizyt domowych, diagnostyki ambulatoryjnej oraz leków. Uwzględnione średnie roczne koszty diagnostyki są jednak stosunkowo niskie (nawet po uwzględnieniu korekty inflacyjnej). W publikacji Czech 2013 wskazano, że koszty podstawowych procedur diagnostycznych nie mają wpływu na koszty leczenia, ze względu na to, że ich koszt został wliczony w koszt wizyt lekarskich.

Zdaniem analityków Agencji, w związku ze zmianami wycen świadczeń, jakie miały miejsce po dacie opublikowania pracy Czech 2013, oszacowanie kosztów stanu zdrowia pacjentów na podstawie danych z roku 2011, nawet z uwzględnieniem korekty inflacyjnej, jest obarczone niepewnością.

- W związku z faktem, że efekty zdrowotne, uwzględnione w analizie ekonomicznej opierały się głównie na wynikach AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację poprawności modelu oraz walidację wewnętrzną, polegającą na ocenie *spójności danych wyjściowych modelu ze źródłem danych zastosowanych w modelu, czyli badaniem DELIVER*. Walidację

wewnętrzną przeprowadzono dla wszystkich modelowanych efektów zdrowotnych (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 13.3.1 i 13.3.2).

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu. Wybrany model jest odpowiedni do analizowanego problemu decyzyjnego i pozwala na modyfikację parametrów wejściowych i weryfikację wyników.

Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteriów włączenia (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.8.1.).

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano dane oszacowane w modelu z wynikami raportowanymi w badaniu EMPEROR-Preserved (badanie RCT dla empagliflozyny w zbliżonym wskazaniu). Jak wskazano w AE wnioskodawcy, *populacja modelu jest zgodna z charakterystyką podstawową z badania EMPEROR-PRESERVED przy założeniu, że braki uzupełniono na podstawie badania DELIVER. Raportowane efekty leczenia dla empagliflozyny vs placebo dla HHF, zgonów CV i ACD wykorzystano do uzyskania efektów modelowania. Linia regresji wskazuje na niewielkie przeszacowanie odsetków epizodów w porównaniu z badaniem EMPEROR-PRESERVED. Nachylenie regresji na poziomie 1,062 sugeruje niewielkie przeszacowanie modelowanych efektów dla badania EMPEROR-PRESERVED przy wszystkich statystykach dobroci dopasowania <10%* (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 13.3.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na błędnie przypisane koszty stanów zdrowia w modelu wnioskodawcy, analitycy przeprowadzili obliczenia własne (patrz rozdz. 5.3.2.) z uwzględnieniem prawidłowych wartości. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji,

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż produkt Jardiance (empagliflozyna) jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego w zbliżonym 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)), w celach poglądowych zestawiono ceny oraz roczne koszt stosowania leku Forxiga oraz Jardiance.

Szczegółowe zestawienie cen produktów Forxiga i Jardiance przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Ceny dapagliflozyny (źródło: AE wnioskodawcy Forxiga, rozdz. 2) i empagliflozyny (AE Jardiance 2022)

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]^	WDŚ [PLN]
Dapagliflozyna						
Empagliflozyna						
Jardiance (empagliflozyna), 10 mg, 28 tabl.*						

* [redacted]

^ [redacted]
Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Oszacowanie kosztu terapii rocznej dapagliflozyną i empagliflozyną (koszty zakupu substancji czynnych) dla poszczególnych prezentacji w perspektywie NFZ i wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Dawkowanie w niewydolności serca uwzględniono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych Jardiance oraz Forxiga (10 mg (1 tabletkę) leku raz dziennie).

produktu Forxiga 10mg, 30 tabl. przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 26.04.2023 r., znak: NFZ-DGL.6611.15.2023 (szczegóły rozdz. 3.1.2.3).

Tabela 43. Koszty dapagliflozyny (źródło: AE wnioskodawcy Forxiga, rozdz. 7.4.1.1.) i empagliflozyny (AE Jardiance 2022)

Opakowanie	Koszt za opakowanie [^] NFZ [PLN]	Koszt za opakowanie NFZ + pacjent [PLN]	Udział [%]	Koszt roczny NFZ [PLN]	Koszt roczny NFZ + pacjent [PLN]
Jardiance (empagliflozyna), 10 mg, 28 tabl.					

^

*

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wnioskowaną interwencję lek Forxiga ((dapagliflozyna), terapia dodana do postępowania standardowego) porównano z placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA w miejsce PLC jest

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (aktualnie 175 926 zł/QALY),

W opinii analityków Agencji

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Głównymi ograniczeniami analizy są konieczność ekstrapolacji wyników z badania DELIVER na dożywotni horyzont czasowy (30-letni) oraz wątpliwości dotyczące wykorzystanych użyteczności stanów zdrowia.

Celem przedstawienia porównania kosztów dapagliflozyny i empagliflozyny –

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji dapagliflozyny we wnioskowanej populacji. Natomiast pacjenci z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową będą stosowali tzw. leczenie standardowe SoC (ang. *Standard of Care*). Do terapii tej należą diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), blokery receptora angiotensyny II (ARB), beta-blokery, mineralokortykoidy (MRA) oraz antagoniści receptora angiotensyny II.

W scenariusz nowym przyjęto, że dapagliflozyna zostanie objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu i będzie stosowana jako terapia dodana do SoC (w scenariuszu nowym udziały SoC pozostaną bez zmian).

Wnioskowane warunki refundacji obejmują finansowanie

Produkt leczniczy Forxiga 10 mg, 30 tabl. jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniach obejmujących leczenie cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek oraz przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca.

W związku z powyższym, dla produktu Forxiga 10 mg, 30 tabl. wnioskodawca proponuje rozszerzenie aktualnych wskazań refundacyjnych o leczenie dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA,

Analiza wrażliwości

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. W celu oceny wpływu oszacowań pozostałych danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono zmianę parametrów dotyczących m.in. częstości i kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych, poziomu limitu finansowania w grupie limitowej 251.0 oraz

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy polegało na określeniu:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rozpowszechnienie dapagliflozyny i udział w rynku

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Włączanie pacjentów do leczenia

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W analizie wnioskodawcy uwzględniono redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych związaną ze stosowaniem dapagliflozyny, a następnie oszacowano oszczędności związane z unikniętymi hospitalizacjami. Redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto zgodnie z wynikami badania DELIVER jako redukcję częstości

wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (hospitalizacja z powodu niewydolności serca, pilna wizyta z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) na poziomie 18,8%.

Rozkład poszczególnych zdarzeń przyjęto na podstawie udziału obserwowanego w badaniu DELIVER w grupach DAPA i placebo.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Liczby zdarzeń łącznie/100 pacjentolat przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Wariant	Parametr	Wartość	Źródło
Scenariusz istniejący	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat	23,6	Dane NFZ
	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	13,44	Badanie DELIVER*
	Pilna wizyta z powodu niewydolności serca	2,27	
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	7,86	
Scenariusz nowy	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat po leczeniu DAPA	19,2 (korzyść kliniczna: 4,42)	Badanie DELIVER^
	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	10,41	Badanie DELIVER#
	Pilna wizyta z powodu niewydolności serca	1,87	
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,87	

*uwzględniono redukcję częstości wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na poziomie 18,8%;

^uwzględniono udziały poszczególnych zdarzeń w raportowane w grupie PLC;

#uwzględniono udziały poszczególnych zdarzeń w raportowane w grupie DAPA.

Skróty: PLC – placebo; DAPA – dapagliflozyna

Koszty

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

- koszt dapagliflozyny,
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego w AWB wnioskodawcy przyjęto, że koszty terapii standardowej stanowi koszt nieróżniący.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych przedstawiono w rozdziale 5.1.2. analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. 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		32 129		

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	20 641 (min. 10 320 max. 30 961)	51 602 (min. 41 282, max. 61 923)	72 243 (min. 61 923 max. 82 564)	72 243 (min. 61 923 max. 82 564)

*Liczbę pacjento-lat terapii dapagliflozyną oszacowano na 15 736, 44 245, 67 338 i 72 243 w kolejnych latach analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ [PLN]

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

*uwzględniono koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Skróty: DAPA – dapagliflozyna; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa Wspólna (NFZ + pacjent)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszt DAPA				
Koszty pozostałe*	█	█	█	█
Razem	█	█	█	█
Scenariusz nowy				
Koszt DAPA	█	█	█	█
Koszty pozostałe*	█	█	█	█
Razem	█	█	█	█
Koszty inkrementalne				
Koszt DAPA	█	█	█	█

Kategoria kosztów	Perspektywa Wspólna (NFZ + pacjent)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty pozostałe*				
Razem				

*uwzględniono koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Skróty: DAPA – dapagliflozyna; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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 51. 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?	?	Wątpliwości analityków Agencji odnośnie szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 4-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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/NIE	Wnioskodawca zakłada, iż dapagliflozyna nie przejmie udziałów innych leków, a będzie jedynie stanowić terapię dodaną do leków stanowiących terapię standardową.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Forxiga przyjął stosowanie dotychczasowej terapii. Jednocześnie w analizach wnioskodawcy jako komparatora nie uwzględniono leku Jardiance (empagliflozyna), który uzyskał pozytywną ocenę Agencji w zbliżonym wskazaniu. W związku z powyższym, empagliflozyna w przyszłości może stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla leku Forxiga, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Forxiga 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. Ponadto, aktualnie toczy się postępowanie refundacyjne ws. leku Jardiance w zbliżonym wskazaniu, którego wynik również będzie miał wpływ na sprzedaż ocenianej 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 podstawowego, nie pokrywa jednak zapotrzebowania dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – [redacted] spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane prezentacje leku Forxiga miałyby być dostępne [redacted]
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości, wraz z przedstawieniem wariantów minimalnego i maksymalnego

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (Rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

[redacted]

Komentarz analityków

Analitycy 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 faktycznym.

W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Przy czym, zgodnie z opisem AWB wnioskodawcy do obliczenia liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wykorzystano liczebność populacji docelowej wynoszącą [redacted] pacjentów. Jednocześnie zgodnie z przekazanym modelem obliczeniowym, w oszacowaniach wykorzystano wartość [redacted] pacjentów (liczebność populacji nieskorygowania o odsetek pacjentów w klasie NYHA II-IV), co wydaje się stanowić błąd obliczeniowy. Po korekcie formuły, oszacowane dodatkowe wydatki zmniejszyły się o 4% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej w porównaniu do analizy podstawowej.

W toku oceny AWB wnioskodawcy Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia:

[redacted]

Parametrem, który w sposób istotny wpływa na liczebność populacji docelowej oszacowanej w AWB wnioskodawcy jest [redacted]

[redacted]

Ponadto, w przypadku włączenia do refundacji leku Forxiga, którego zastosowanie zależne jest m.in. od stężenia NT-proBNP, częstość wykonania powyższych oznaczeń może wzrosnąć, co będzie przekładać się na wzrost liczebności populacji. Należy również podkreślić, iż w ramach analizy wrażliwości nie testowano odmiennych wartości dla powyższego parametru.

Należy również podkreślić, iż ze względu na brak aktualnych danych, oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o dane [redacted]. Ponadto, w AWB wnioskodawcy założono, iż [redacted]

Jednocześnie biorąc pod uwagę złożoność wskazania, w którym lek miałby być refundowany, należy zauważyć na ograniczone możliwości kontroli recept wystawionych dla pacjentów przez NFZ.

W związku z powyższym, prezentowane przez wnioskodawcę oszacowania w zakresie liczebności populacji obarczone są niepewnością, a wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe. [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne założenia dotyczące:

- kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych (min-max) – wykorzystano alternatywne źródła danych kosztowych;
- zdarzeń sercowo-naczyniowych (min-max) – wykorzystano alternatywne źródła danych dotyczących częstości występowania zdarzeń.

Dodatkowo, w związku z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych, analizę wrażliwości uzupełniono o scenariusze, w których testowano:

[redacted] obniżenie limitu finansowania [redacted]

Scenariusz minimalny i maksymalny

Z perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać:

- w wariantcie zakładającym maksymalną liczebność populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w 4 kolejnych latach refundacji;
- w wariantcie zakładającym minimalną wielkość populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w 4 kolejnych latach refundacji.

W perspektywie NFZ, zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. [redacted] analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać:

- w wariantcie zakładającym maksymalną liczebność populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w 4 kolejnych latach refundacji;
- w wariantcie zakładającym minimalną wielkość populacji docelowej z wydatkami na poziomie [redacted] odpowiednio w kolejnych 4 latach analizy.

W scenariuszu minimalnym i maksymalnym obserwowano odpowiednio [redacted]

Analiza jednokierunkowa

Największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu [redacted]

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe w perspektywie NFZ obserwowano przy założeniu [redacted]

[redacted], wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych związane jest z [redacted]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej

Wariant analizy		Wydatki inkrementalne							
		Perspektywa NFZ [mIn PLN] (% zmiany)				Perspektywa wspólna [mIn PLN] (% zmiany)			
		I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Analiza podstawowa		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji	min.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	max.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Częstość zdarzeń	min. (zgodnie z wynikami badania DAPA-HF*)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy		Wydatki inkrementalne							
		Perspektywa NFZ [mln PLN] (% zmiany)				Perspektywa wspólna [mln PLN] (% zmiany)			
		I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
sercowo-naczyniowych	max. (projekt KONS 2018**)								
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych	min. (na podst. JGP E53G, Zarząd. Nr 127/2022/DSOZ)								
	max. (na podst. Raport IIG 2017^)								

*częstości występowania zdarzeń w scenariuszu istniejącym i nowym przyjęto zgodnie z wynikami badania DELIVER jako częstości w grupach odpowiednio placebo i dapagliflozyny;

**liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności przyjęto na podstawie danych z publikacji Nessler 2018 dotyczącej *Projekt programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca* (KONS).

^jednorazowy koszt hospitalizacji przyjęto na poziomie rocznego kosztu hospitalizacji oszacowanego w raporcie Instytutu Innowacyjna Gospodarka (IIG) z 2017 roku (4 645 PLN), po uwzględnieniu inflacji wg GUS do 2022 r.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak dostępu do danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości, największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu

[REDAKCE], wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. [REDAKCE]

Należy również podkreślić niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę np. [REDAKCE]. Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych.

Warto też zwrócić uwagę, iż obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego jest produkt Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, który uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji. W związku z powyższym, empagliflozyna w przyszłości może stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla leku Forxiga, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu leczenia dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA 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 17.04.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Forxiga, dapagliflozinum. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na ocenę brytyjskiego NICE. Publikacja rekomendacji NICE jest planowana na 21 czerwca 2023 r., zaś rekomendacja niemieckiego komitetu G-BA w sierpniu 2023 r.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bulgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Estonia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Litwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Portugalia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rumunia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga (dapagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884 [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Forxiga (dapagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bulgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Czechy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca wskazuje w analizach,

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 1.03.2023 r., znak PLR.4500.111.2023.2.JKR, PLR.4500.112.2023.2.JKR (data wpływu do AOTMiT 1.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884;
- Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Ponadto, w zleceniu MZ wskazano, iż w *związku z ocenianiem przez Agencję analogicznego wniosku dla empagliflozinum ocena powinna zawierać, opierającą się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoczonego wskazania dla obu cząsteczek.*

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.04.2023 r., znak OT.423.0.5.2023.8.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.04.2023 r.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF; LVEF \geq 50%), zwanej też rozkurczową przewlekłą niewydolnością serca, jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania.

Wyróżniona w wytycznych ESC (2016), niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (*ang. heart failure with mid range ejection fraction*, HFmrEF; LVEF 41–49%) 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, *ang. heart failure with reduced ejection fraction*), u których wystąpił wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

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.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, status refundacyjny poszczególnych terapii w Polsce oraz praktykę kliniczną, wnioskodawca jako technologie alternatywne dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu przyjął

terapię standardową, na którą składają się: diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), beta-adrenolityki, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) oraz antagoniści receptora mineralokortykoidów (MRA).

Wybór komparatorów dla ocenianej interwencji uznano za prawidłowy.

Niemniej, ze względu na fakt, iż empagliflozyna (produkt Jardiance) jest obecnie przedmiotem procesu refundacyjnego we wskazaniu w zbliżonym do wnioskowanego (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa Agencji), stanowi potencjalną technologię opcjonalną dla dapagliflozyny. Inhibitory SGLT2, w tym empagliflozyna są wskazane do stosowania u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową przez najnowsze wytyczne jest AHA-ACC-HFSA 2022.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie DELIVER przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie DELIVER oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (DAPA, Forxiga) w dawce 10 mg/dobę dodanej do terapii standardowej (terapia typu „add on”) w porównaniu z placebo dodanego do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Analiza skuteczności

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (I rzędowy punkt końcowy): pogorszenie HF (niewydolności serca) (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% (HR=0,82 (95%CI: 0,73; 0,92)). W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę złożonego punktu końcowego w podgrupach chorych w zależności m.in. od wieku, płci, poziomu białka NT-proBNP, cukrzycy typu 2, poziomu eGFR czy też poziomu LVEF. Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były spójne we wszystkich predefiniowanych podgrupach chorych.

Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,3 roku (mediana) nie wiązało się z IS różnicą w zakresie ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,94 (95%CI: 0,83; 1,07)) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,88 (95%CI: 0,74; 1,05)).

Ponadto zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21% (HR=0,79 (95%CI: 0,69; 0,91)), jak również z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23% (HR=0,77 (95%CI: 0,67; 0,89)). W zakresie pilnej wizyty HF nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

W badaniu DELIVER oceniono jakość życia z zastosowaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Wyniki badania wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem IS korzyści w zakresie takich domen jak: *Total Symptom Score* (MD=2,4 (95%CI: 1,5; 3,3)), *Physical Limitation Score* (MD=1,9 (95%CI: 0,9; 3,0)), *Clinical Summary Score* (MD=2,3 (95%CI: 1,5; 3,2)), *Overall Summary Score* (MD=2,1 (95%CI: 1,3; 2,9)), jak również w zakresie wartości wyjściowej uzyskanej po 8 miesiącach (MD=1,11 (95%CI: 1,03; 1,21)) oraz wartości wyjściowej uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych (MD=2,4 (95%CI: 1,5; 3,4)). Niemniej ww. różnice nie są istotne klinicznie⁸.

Ponadto wykazano IS oraz istotną klinicznie poprawę po zastosowaniu DAPA vs PLC o co najmniej 5 punktów, a także o co najmniej 10 punktów w zakresie kwestionariusza: KCCQ-*Total Symptom Score* (odpowiednio: OR=1,16 (95%CI: 1,03; 1,30) oraz OR=1,15 (95%CI: 1,02; 1,30)), KCCQ-*Physical Limitation Score* (OR=1,20 (95%CI: 1,06; 1,35), OR=1,24 (95%CI: 1,09; 1,41)), KCCQ-*Clinical Summary Score* (OR=1,17 (95%CI: 1,04; 1,31), OR= 1,20 (95%CI: 1,06; 1,36)) KCCQ-*Overall Summary Score* (OR=1,12 (95%CI: 0,99; 1,26), OR= 1,16 (95%CI: 1,03; 1,31)).

⁸Zmiana wyniku o 5 punktów uznawana jest za istotną klinicznie

Ponadto wykazano, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC związane jest z IS i istotnie kliniczną poprawą o co najmniej 15 punktów w zakresie kwestionariuszy: KCCQ-Physical Limitation Score (OR=1,19 (95%CI: 1,03; 1,36)), KCCQ-Clinical Summary Score (OR=1,15 (95%CI: 1,01; 1,31)) KCCQ-Overall Summary Score (OR=1,19 (95%CI: 1,04; 1,36)).

W grupie DAPA z IS mniejszą częstością wystąpiło pogorszenie o co najmniej 5 punktów w wynikach kwestionariuszy: KCCQ-Total Symptom Score (OR=0,76 (95%CI: 0,66; 0,88)), KCCQ-Clinical Summary Score (OR=0,75 (95%CI: 0,65; 0,86)) oraz KCCQ-Overall Summary Score (OR=0,78 (95%CI: 0,68; 0,90)).

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa zastosowanie DAPA vs PLC w okresie obserwacji 2,3 roku (mediana) w analizowanej populacji pacjentów wiązało się z IS mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki łącznie (OR= 0,86 (95%CI: 0,75; 0,99) granica istotności statystycznej). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że zastosowanie DAPA było związane z IS mniejszą częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zastoinowej niewydolności serca (OR=0,69 (95%CI: 0,48; 0,996)) oraz z IS częstszym występowaniem COVID-19 (OR=1,27 (95%CI:1,01; 1,61)). Dodatkowo zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC związane było z IS (w zakresie parametru RD) mniejszą częstością występowania niewydolności serca (RD=-0,03 (95%CI: -0,04; -0,01)). Parametr OR dla punktu końcowego niewydolność serca nie osiągnął progu istotności statystycznej ($p>0,05$). W zakresie pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Zestawienie danych Forxiga (dapagliflozyna) vs Jardiance (empagliflozyna)

Ze względu trwający proces refundacyjny dla leku Jardiance (empagliflozyna), który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii, w poniższej tabeli przedstawiono analizę badań rejestracyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna, badanie DELIVER) oraz Jardiance (empagliflozyna, badanie EMPEROR).

Zgodnie z poniższym zestawieniem danych kryteria włączenia do badań DELIVER i EMPEROR różnią się. Główne różnice odnotowano w zakresie wieku pacjentów w czasie kwalifikacji: w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów od 40 r.ż., a w badaniu EMPEROR od 18 r.ż. Niemniej pomimo powyższych różnic należy zaznaczyć, iż mediana wieku pacjentów w badaniach nie różni się. Ponadto do badania EMPEROR kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; podczas gdy w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków. Jednakże mediana stężenia NT-proBNP pomiędzy badaniami różniła się nieznacznie (DELIVER vs EMPEROR: 1011,0 pg/mL vs 994,0 pg/mL). Wyniki obydwu badań wskazują, że zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) w porównaniu z placebo. Natomiast w zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAPA/EMPA w porównaniu z placebo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Wnioskowaną interwencję lek Forxiga (dapagliflozyna, terapia dodana do postępowania standardowego) porównano z placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA w miejsce PLC jest

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (aktualnie 175 926 zł/QALY),

W opinii analityków Agencji

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Głównymi ograniczeniami analizy są konieczność ekstrapolacji wyników z badania DELIVER na dożywotni horyzont czasowy (30-letni) oraz wątpliwości dotyczące wykorzystanych użyteczności stanów zdrowia.

Celem przedstawienia porównania kosztów dapagliflozyny i empagliflozyny –

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości, największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu

, wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji.

Należy również podkreślić niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę np. . Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu

na ocenę brytyjskiego NICE. Publikacja rekomendacji NICE jest planowana na 21 czerwca 2023 r., zaś rekomendacja niemieckiego komitetu G-BA w sierpniu 2023 r.

Uwagi dodatkowe

W związku z dodatkowym zapisem zlecenia MZ, w którym wskazano, iż *w związku z ocenianiem przez Agencję analogicznego wniosku dla empagliflozinum ocena powinna zawierać, opierającą się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoczonego wskazania dla obu cząsteczek*, w ramach przedmiotowej analizy weryfikacyjnej przedstawiono analizę różnic wnioskowanych wskazań refundacyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna) oraz analizę możliwości zmian brzmienia wskazań.

Zgodnie z ChPL Forxiga oraz Jardiance, odpowiednio dapagliflozyna oraz empagliflozyna zarejestrowane są w tożsamym wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Produkt leczniczy Jardiance jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, tj. 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).

Główne różnice zidentyfikowane w ramach kryteriów włączenia do randomizowanych badań klinicznych DELIVER i EMPEROR-Preserved dotyczących odpowiednio efektywności klinicznej dapagliflozyny i empagliflozyny. dotyczą zakresu stężenia NT-proBNP u pacjentów bez migotania przedsionków (≥ 300 pg/ml – badanie DELIVER vs > 300 pg/ml – badanie EMPEROR) oraz stężenia NT-proBNP u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (≥ 600 pg/ml – badanie DELIVER vs > 900 pg/ml – badanie EMPEROR).

W opiniach prof. Surdackiego oraz prof. Błaszyka zaproponowano ujednoczenie wartości NT-proBNP dla pacjentów z rozpoznaniem migotaniem/trzepotaniem przedsionków do poziomu powyżej wartości 660 pg/ml (Prof. Surdacki) lub do poziomu ≥ 600 pg/ml (Prof. Błaszyk).

Natomiast proponowane przez prof. Grześka wskazanie obejmuje przewlekłą niewydolność serca.

Jednocześnie wg opinii prof. Krystiana Wita *należy wskazać dla leku określić wg danych wynikających z kryteriów kwalifikacyjnych do badania klinicznego, którego wyniki są podstawą do występowania o refundację dla leku. Ujednoczenie moim zdaniem nie jest racjonalne.*

Podsumowując, propozycja ujednoczonego wskazania może obejmować populację szerszą względem wnioskowanych wskazań refundacyjnych (np. zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym) lub populacją zawężoną, uwzględniającą różne parametry wydolności serca w tym np. poziom NT-proBNP, np. u pacjentów z migotaniem przedsionków/trzepotaniem przedsionków.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej		
<p>II. W ramach analizy klinicznej</p> <p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera pełnego zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Modelowane wartości użyteczności w analizie ekonomicznej przeprowadzono na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego DELIVER. Zgodnie z protokołem badania, odpowiedzi z kwestionariusza EQ-5D-5L zebrano na początku badania, po ośmiu miesiącach i na wizycie końcowej. Powyższe wyniki nie zostały przedstawione w analizie klinicznej.</p> <p>W AKL nie przedstawiono również tabelarycznie wszystkich wyników (przykładowo, dla punktu końcowego czas do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego zaprezentowano wyniki jedynie dla kilku punktów czasowych (Tabela 19 AKL)).</p> <p>Istnieje konieczność uzupełnienia analizy w powyższych zakresach.</p>	TAK/?	Uzupełniono o odpowiednie dane kliniczne. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy statystycznej wyników jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L.
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>5. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W analizach nie przedstawiono uzasadnienia dla wnioskowania [redacted]</p>	?	a) [redacted]
<p>6. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) W analizie wrażliwości nie testowano możliwej zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – floszyny.</p> <p>b) W analizie wrażliwości nie testowano wariantu, w którym w ocenianym wskazaniu objęta refundacją zostanie [redacted]</p> <p>c) W analizie ekonomicznej należy uwzględnić warianty, w których charakterystyka wejściowa pacjentów odpowiada wskazaniu refundacyjnemu, tj. z wyłączeniem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością nerek.</p>	TAK/?	Nie uwzględniono wariantu zakładającego, że [redacted]
<p>Ponadto należy zauważyć, iż ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W analizach wnioskodawcy jako komparator obrano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów. Biorąc pod uwagę aktualnie prowadzoną przez AOTMiT ocenę produktu Jardiance (empagliflozyna) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu, zasadnym jest przedstawienie dodatkowych porównań również względem tego komparatora.</p>	NIE	W opinii wnioskodawcy empagliflozyna nie stanowi komparatora dla leku Forxiga. Zdaniem analityków Agencji empagliflozyna stanowi potencjalny komparator, z uwagi na fakt, iż są to leki z tej samej grupy SGLT-2 oraz z uwagi na równoległą ocenę w Agencji w analogicznym wskazaniu.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Adamson C., Kondo T., Jhund P., de Boer R.A., Honorio J.W.C., Claggett B., Desai A.S., Gamba M.A.A., Al Habeeb W., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Lindholm D., Bachus E., Litwin S.E., Martinez F., Petersson M., Shah S.J., Vaduganathan M., Vinh P.N., Wilderäng U., Solomon S.D., McMurray J.J. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *European heart journal* 2022.
- Anker 2020 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Ja-nuzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer . Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392.
- Anker 2021 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponkowski 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 . Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461.
- Banerjee 2023 Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2023 Mar 11:S0019-4832(23)00043-3. doi: 10.1016/j.ihj.2023.03.003. Epub ahead of print. PMID: 36914068.
- Butt 2022 Butt J.H., Jhund P.S., Belohlávek J., de Boer R.A., Chiang C.-E., Desai A.S., Drożdż J., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Katova T., Kitakaze M., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Maria Langkilde A., Lindholm D., Bachus E., Martinez F., Merkely B., Petersson M., Saraiva J.F.K., Shah S.J., Vaduganathan M., Vardeny O., Wilderäng U., Claggett B.C., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022 146:16 (1210-1224).
- Butt 2022b Butt, J. H., et al. Dapagliflozin, atrial fibrillation, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction in DELIVER. *J Am Coll Cardiol.* (2022).
- Butt 2022c Butt J.H., Kondo T., Jhund P.S., Comin-Colet J., de Boer R.A., Desai A.S., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Janssens S.P., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Lindholm D., Martinez F., Petersson M., Shah S.J., Thierer J., Vaduganathan M., Verma S., Wilderäng U., Claggett B.C., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 80:18 (1705-1717).
- Cunningham 2022 Cunningham J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L., Kulac I.J., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., McGrath M.M., O'Meara E., Wilderäng U., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 80:14 (1302-1310).
- Desai 2022 Desai A.S., Jhund P.S., Claggett B.L., Vaduganathan M., Miao Z.M., Kondo T., Barkoudah E., Brahimi A., Connolly E., Finn P., Lang N.N., Mc Causland F.R., McGrath M., Petrie M.C., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients with Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiology* 2022 7:12 (1227-1234)
- Jhund 2022 Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, Vaduganathan M, Gasparyan SB, Bengtsson O, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Køber L, Lam CSP, Martinez FA, Sabatine MS, Shah SJ, Solomon SD, McMurray J.J.V. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1956-1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36030328; PMCID: PMC9499855.
- Kosiborod 2022 Kosiborod M.N., Bhatt A.S., Claggett B.L., Vaduganathan M., Kulac I.J., Lam C.S.P., Hernandez A.F., Martinez F.A., Inzucchi S.E., Shah S.J., de Boer R.A., Jhund P.S., Desai A.S., Fang J.C., Han Y., Comin-Colet J., Vardeny O., Lindholm D., Wilderäng U., Bengtsson O., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2022.
- Lin 2022 Lin Y., Cai Z., Yuan J., Liu H., Pang X., Chen Q., Tang X., Geng Q., Dong S. Effect of pharmacological treatment on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology* 2022 21:1 Article Number 237.
- Lou 2022 Lou Y., Yang Q., Zhang W., Yu Y., Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2022 23:11 Article Number 374
- Nassif 2021 Nassif M.E., Windsor S.L., Borlaug B.A., Kitzman D.W., Shah S.J., Tang F., Khariton Y., Malik A.O., Khumri T., Umpierrez G., Lamba S., Sharma K., Khan S.S., Chandra L., Gordon R.A., Ryan J.J., Chaudhry S.-P., Joseph S.M., Chow C.H., Kanwar M.K., Pursley M., Siraj E.S., Lewis G.D., Clemson B.S., Fong M., Kosiborod M.N. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine* 2021 27:11 (1954-1960)

- Ostrominski J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., Desai A.S., Dobreanu D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Jhund P.S., Kosiborod M., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Lindholm D., Martinez F.A., O'Meara E., Petersson M., Shah S.J., Thierer J., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure* 2022.
- Peikert A., Martinez F.A., Vaduganathan M., Claggett B.L., Kulac I.J., Desai A.S., Jhund P.S., De Boer R.A., Demets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kos borod M.N., Lam C.S.P., Shah S.J., Katova T., Merkely B., Vardeny O., Wilderäng U., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circulation: Heart Failure* 2022 15:10 (E010080-).
- Peters A.E., Ogunniyi M.O., Hegde S.M., Bianco C., Ghafghazi S., Hernandez A.F., DeVore A.D. A multicenter program for electronic health record screening for patients with heart failure with preserved ejection fraction: Lessons from the DELIVER-EHR initiative. *Contemporary Clinical Trials* 2022 121 Article Number 106924.
- Selvaraj S., Vaduganathan M., Claggett B.L., Miao Z.M., Fang J.C., Vardeny O., Desai A.S., Shah S.J., Lam C.S.P., Martinez F.A., Inzucchi S.E., de Boer R.A., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Blood Pressure and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: DELIVER. *JACC: Heart Failure* 2023 11:1 (76-89)
- Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).
- Solomon S.D., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kos borod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Lindholm D., Wilderäng U., Öhrn F., Claggett B., Langkilde A.M., Petersson M., McMurray J.J.V. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure* 2021 23:7 (1217-1225).
- Solomon S.D., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Belohlavek J., Chiang C.-E., Willem Borleffs C.J., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Kerr Saraiva J.F., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vardeny O., Verma S., Vinh P.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Lindholm D., Petersson M., McMurray J.J.V. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC: Heart Failure* 2022 10:3 (184-197).
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kos borod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Estimated Event-Free Survival Benefits with Dapagliflozin in HF with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Aug 24;S0735-1097(22)06611-6.
- Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P., De Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Hegde S.M., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2022 7:12 (1259-1263).
- Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P., de Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kos borod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 80:19 (1775-1784).
- Yang M., Butt J.H., Kondo T., Jering K.S., Docherty K.F., Jhund P.S., de Boer R.A., Claggett B.L., Desai A.S., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kos borod M.N., Lam C.S.P., Langkilde A.M., Martinez F.A., Petersson M., Shah S.J., Vaduganathan M., Wilderäng U., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction treated with a mineralocorticoid receptor antagonist or sacubitril/valsartan. *European Journal of Heart Failure* 2022.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC/AHA/HFSA 2022 Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al., 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 79:17 (e263-e421)
- AWMSG dapagliflozin (Forxiga) <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga5/> (data dostępu: 17.04.2023 r.)
- CCS CHFS 2021 O'Meara E., McDonald M., Chan M., et al., CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology* 2020 36:2 (159-169).
- ESC 2021 McDonagh TA, Marco Metra, Marianna Adamo et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- G-BA Procedura oceny korzyści dla leku dapagliflozyna (nowe wskazanie: przewlekła niewydolność serca z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF >40%) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/930/> (data dostępu: 17.04.2023 r.)

NICE	Dapagliflozyna w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową [ID1648] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10942 (data dostępu: 17.04.2023 r.)
PTK 2022	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne_esc_2021_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrych_i_przewleklej_niewydolnosci_serca

Pozostałe publikacje

ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 1.03.2023 r.)
Czech 2013	Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. <i>Kardiol Pol.</i> 2013;71(3):224-32. doi: 10.5603/KP.2013.0032. PMID: 23575775.
Gheorghiadu 2006	Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. <i>JAMA</i> 2006;296:2217-26.
IIG 2017	IIG 2017: Łyszczarz B i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017
Jones 2019	Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2019 Nov;21(11):1306-1325. doi: 10.1002/ejhf.1594. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31523902; PMCID: PMC6919428.
Lenzen 2004	Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure survey. <i>Eur Heart J</i> 2004;25:1214-20.
Nessler 2018 (KONS 2018)	Nessler J, Zalewski J, Kozierkiewicz A, Gackowski A, Uchmanowicz I, Witkowski A, Ponkowski P. Projekt programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS). <i>Kardiol. Inwazyjna</i> 2018, 13 (6), 10-17
Raport nr OT.4230.16.2022	Analiza Weryfikacyjna. 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) (nr w BIP: 146/2022) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7970-146-2022-zlc
Raport nr OT.4230.22.2021	Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją produktu Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR 60 ml/min/1,73m ² , albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (nr w BIP: 146/2022) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc
Raport nr OT.4330.21.2020	Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (nr w BIP: 324/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7196-324-2020-zlc
Shahim 2021	Shahim A, Hourqueig M, Donal E, Oger E, Venkateshvaran A, Daubert JC, Savarese G, Linde C, Lund LH, Hage C. Predictors of long-term outcome in heart failure with preserved ejection fraction: a follow-up from the KaRen study. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021 Oct;8(5):4243-4254. doi: 10.1002/ehf2.13533. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374216; PMCID: PMC8497206.
Sosnowska-Pasiarska 2013	Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wożakowska-Kapłon B, Opolski G, Ponkowski P, Poloński L, Szelemej R, Juszczyk Z, Mirek-Bryniarska E, Drożdż J. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). <i>Kardiol Pol.</i> 2013;71(3):234-40.
Yancy 2006	Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2006;47:76-84.
Zabojszcz 2013	Zabojszcz M, Grzegorzko A, Mirek-Bryniarska 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. <i>European Heart Journal</i> , Volume 34, Issue suppl_1, 1 August 2013, P2474.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 40%, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>40% zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDACTED], Warszawa, 2023