

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca  
z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 50%)  
oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 sierpnia 2024 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Definicja.....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie .....	18
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	23
2.5 Obraz kliniczny.....	25
2.6 Epidemiologia .....	26
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	35
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	41
2.9 Leczenie przewlekłej niewydolności serca.....	44
2.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej .....	46
2.9.2 Finansowanie leczenia PNS w Polsce.....	52
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne.....	55
4 Wybór populacji docelowej.....	57
5 Liczebność populacji docelowej .....	58
6 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	61
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	62
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	71
7 Rekomendacje agencji HTA.....	71
7.1 Rekomendacje AOTMiT .....	71
7.2 Rekomendacje zagraniczne .....	74
8 Dobór komparatorów.....	80
9 Dobór punktów końcowych .....	83
10 Zakres analiz.....	86
10.1 Analiza kliniczna.....	86
10.2 Analiza ekonomiczna .....	88
10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	89

---

11	Załączniki.....	91
11.1	Klasyfikacja siły zaleceń i informacje o finansowaniu oraz potencjalnym konflikcie interesów w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	91
11.2	Terapie finansowane w leczeniu PNS .....	94
11.1	Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS.....	97
11.2	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	120
	Spis Tabel .....	121
	Spis Wykresów .....	123
	Piśmiennictwo .....	124

## Wykaz skrótów

ACEI	Inhibitor konwertazy angiotensyny (z ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Bloker receptora angiotensynowego (z ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
ARNI	Inhibitor neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego (z ang. <i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPAP	Stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (z ang. <i>continuous positive airway pressure</i> )
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMPA	Empagliflozyna
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HFimpEF	Niewydolność serca z poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory (z ang. <i>heart failure with improved ejection fraction</i> )
HFmrEF	Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> )
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> )
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> )
HRV	Zmienność rytmu zatokowego (z ang. <i>heart rate variability</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) 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 diuretykach. Przedstawione definicje populacji docelowej zakładają poszerzenie populacji objętej refundacją produktu leczniczego Jardiance o subpopulację chorych, obecnie nieobjętych refundacją tj. chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) tj. z LVEF>50%.

### Problem zdrowotny

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

i wody. Ogółem przyczyną przewlekłej niewydolności serca (PNS) są choroby serca, które zaburzają napełnianie lub wyrzut krwi z komory/komór. W zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory serca wyróżnia się niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność skurczowa (HFrEF), z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność rozkurczowa, HFpEF) oraz z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF).

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

Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ok. 10% rocznie. W populacji chorych z HFpEF szacowana roczna śmiertelność jest niższa: 5-8%, choć wyniki niektórych badań wskazują, że u pacjentów >65 r.ż. śmiertelność w obu postaciach PNS jest podobna.

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

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

Na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia chorobowość na PNS w Polsce w 2022 r. wyniosła 771 933 przypadków. Współczynnik chorobowości wyniósł 2043,97:100 000 ludności. Zapadalność na PNS w 2022 roku wyniosła 144 859 przypadków; współczynnik zapadalności wynosił natomiast 383,57:100 000 ludności. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w 2022 r. wyniosła 115 956 przypadków. Współczynnik śmiertelności z powodu PNS wyniósł 307,04:100 000 ludności. Dane z lat 2014-2021 wskazują, iż jedynie 57% pacjentów od momentu diagnozy HF (niezależnie od klasy NYHA) przeżywa kolejne 5 lat, a mediana przeżycia pacjentów w grupie wiekowej  $\geq 75$  lat wynosi ok. 4 lata od momentu rozpoznania choroby. Dane wskazują również na niekorzystne trendy dotyczące rokowania pacjentów z HF – zmniejszająca się szansa rocznego przeżycia od momentu zachorowania, która spadła do 76% w 2021 r. z 86% w 2014 r.

## Oceniana interwencja

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za

wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu.

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

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

## Wybór populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Jardiance obejmuje wszystkich chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca (*ChPL Jardiance 2023*), przy czym w warunkach polskich lek ten jest obecnie refundowany w części populacji ujętej wskazaniem rejestracyjnym tj. populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA:

- u chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF  $\leq 40\%$ ) pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub



ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistami receptora mineralokortykoidów lub

- u chorych z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 41-50%) pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (MZ 17/06/2024).

Populację refundacyjną wniosku stanowią dorośli z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) 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 diuretykach.

Przedstawione definicje populacji docelowej zakładają poszerzenie populacji objętej refundacją produktu leczniczego Jardiance o subpopulację chorych, obecnie nieobjętych refundacją tj. chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) tj. z LVEF>50%.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA 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 diuretykach. Zastosowanie empagliflozyny jest obecnie preferowane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ESC/HFA 2023, ESC-HFA 2023a, AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b) i wszyscy

pacjenci z objawową HFpEF powinni być leczeni flozynami, o ile nie ma przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji (ACC 2023, ACC 2023a).

**Produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), zatem alternatywnym postępowaniem będzie kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo (stosowanego w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).**

Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie u chorych z HFpEF (LVEF  $\geq$ 50%) podkreślają konieczność optymalnej terapii chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka. W kontroli objawów u chorych z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022).

Terapia iwabradyną nie jest jednak przedstawiana w nowszych wytycznych klinicznych jako rekomendowana dla ocenianych populacji. Przykładowo wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) i *Heart Failure Association* (HFA) wskazują, że brak jest odpowiednich danych, by zalecić stosowanie iwabradyny w leczeniu HFmrEF (ESC-HFA 2021), a wytyczne AHA/ACC/HFSA wymieniają ją jedynie jako postępowanie zalecane u części pacjentów z HFpEF. Z kolei wytyczne ACC wskazują, że, jak wykazano w badaniu *EDIFY* leczenie iwabradyną u chorych na HFpEF wiązało się zmniejszoną zdolnością do ćwiczeń aerobowych i nie poprawiało wyników klinicznych (ACC 2023).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

(LVEF >50%, w przypadku braku wyodrębnienia podgrupy z LVEF >50% w danym badaniu dopuszczano również populacje lub podgrupy z LVEF ≥50% jako bardzo zbliżone) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach. Do przeglądu włączano także badania, w których populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF >40% lub >45%, pod warunkiem wyodrębnienia wyników dla podgrupy z LVEF >50% (lub LVEF ≥50%).

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna (EMPA), stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC, ang. *Standard of Care*)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; jakość życia i objawy choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych; zmiany ciśnienia tętniczego krwi, częstotliwości rytmu serca i inne raportowane parametry surogatowe, podlegające ocenie w praktyce klinicznej; zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); obniżenie wartości eGFR

**Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim

skim lub polskim: badania kliniczne z randomizacją i właściwą grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów). Włączano także doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań opublikowanych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy.

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

### Analiza ekonomiczna

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

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

w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) 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 diuretykach. Przedstawione definicje populacji docelowej zakładają poszerzenie populacji objętej refundacją produktu leczniczego Jardiance o subpopulację chorych, obecnie nieobjętych refundacją tj. chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) tj. z LVEF>50%.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Definicja

**Niewydolność serca** to stan, w którym z powodu zaburzeń pracy serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do potrzeb metabolicznych tkanek organizmu, lub gdy odpowiednia pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania, co prowadzi do objawów klinicznych, w tym ograniczenia tolerancji wysiłku oraz nadmiernego zatrzymywania sodu i wody w organizmie (*Surdacki 2023*).

Można wyróżnić niewydolność serca:

- świeżo rozpoznaną – występującą po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów;
- przemijającą – gdy objawy stwierdza się jedynie w ograniczonym przedziale czasowym (np. wyłącznie w ostrej fazie zawału serca);
- przewlekłą – w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu ok. 1 miesiąca), pogarszającą się lub niewyrównaną (*Surdacki 2023*).

Dodatkowo wyróżnia się niewydolność serca:

- w zależności od frakcji wyrzutowej komory:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność skurczowa, HFrEF; z ang. *heart failure with reduced ejection fraction*);
- z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność rozkurczowa, HFpEF, z ang. *heart failure with preserved ejection fraction*);
- z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF, z ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*);
- w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub krążeniu dużym: lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową);
- ze zwiększoną pojemnością minutową serca (*Surdacki 2023*).

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

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

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

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

Tabela 2. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2024).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

ICD-11	Rozpoznanie
BD11.Z	Lewokomorowa niewydolność serca, nieokreślona
BD12	Niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową serca ( <i>high output syndromes</i> )
BD13	Prawokomorowa niewydolność serca
BD14	Obukomorowa niewydolność serca
<b>Kody dodatkowe odnoszące się do stopnia nasilenia objawów NS<sup>^</sup></b>	
XS3A	Klasa I wg NYHA – brak ograniczeń aktywności fizycznej
XS6B	Klasa II wg NYHA – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej
XS9T	Klasa III wg NYHA – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej
XS9F	Klasa IV wg NYHA – dyskomfort odczuwany przy dowolnej aktywności fizycznej
<b>Kody dodatkowe odnoszące się do przebiegu choroby<sup>@</sup></b>	
XT5R	Ostra (NS)
XT8W	Przewlekła (NS)

<sup>^</sup> dodawane do wszystkich kodów głównych z wyjątkiem BD12;

<sup>@</sup> dodawane do wszystkich kodów głównych z wyjątkiem BD11.0-2, BD12.

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Ogółem przewlekła niewydolność serca (PNS) jest spowodowana chorobami serca, które zakłócają napętnianie lub wyrzut krwi z komory/komór. W patogenezie PNS można wyróżnić kilka podstawowych mechanizmów:

- pierwotne upośledzenie kurczliwości, spowodowane:
  - uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego), które mogą być wywołane m. in. zawałem serca, reakcją autoimmunologiczną, zakażeniami, toksynami i/lub innymi czynnikami,
  - zmniejszoną kurczliwością żywotnych obszarów mięśnia serca, np. przemijające ostre niedokrwienie, „zamrożenie” (hibernacja) mięśnia lewej komory przy przewlekłym zmniejszeniu przepływu wieńcowego lub „ogłuszenie” po epizodzie ostrego niedokrwienia,
- przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór – wskutek nadciśnienia tętniczego lub wad serca,
- upośledzenie rozkurczu – wywołane chorobami osierdza, przerostem mięśnia sercowego, kardiomiopatią restrykcyjną lub przerostową,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie (*Surdacki 2023*).



Istotą HFpEF jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, przez co pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Do tej postaci choroby predysponuje m. in. podeszły wiek, płęć żeńska i otyłość. Najczęstszymi przyczynami niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową są: nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza z przerostem lewej komory), choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, wada zastawkowa, kardiomiopatia przerostowa, kardiomiopatia restrykcyjna (np. w amyloidozie serca), zaciskające zapalenie osierdzia (*Surdacki 2023*).

W rozwoju dysfunkcji rozkurczowej można wyróżnić następujące mechanizmy:

- zwolnienie czynnej relaksacji lewej komory wskutek niedokrwienia lub nadmiernego obciążenia następczego,
- brak synchronicznej relaksacji,
- zmniejszenie biernej podatności ściany lewej komory,
- podwyższenie ciśnienia wewnątrzserdziowego (*Surdacki 2023*).

Powyższe mechanizmy mogą być inicjowane przez czynniki takie jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, przerost mięśnia lewej komory, zwłóknienie ściany lewej komory lub zmiany jej właściwości sprężystych (charakterystyczne dla kardiomiopatii restrykcyjnych, np. w przebiegu amyloidozy) czy zaburzenia interakcji między lewą komorą serca a tętniczą częścią łóżyska naczyniowego (występujące np. przez obniżenie podatności dużych naczyń tętniczych – zjawisko postępujące z wiekiem). Wzrost ciśnienia napełniania może również wynikać z czynników pozasercowych ograniczających rozkurcz (np. zaciskające zapalenie osierdzia) oraz przy przeciążeniu objętościowym lewej komory (np. przewodnienie, niedomykalność zastawki mitralnej/aortalnej) (*Surdacki 2023*).

Pacjenci z rozkurczową niewydolnością serca wykazują zwiększoną wrażliwość na skrócenie fazy rozkurczu, co występuje np. w przypadku tachykardii. Przyspieszenie akcji serca prowadzi do dalszego wzrostu ciśnienia napełniania, co powoduje pojawienie się lub nasilenie objawów. Jeśli zaburzenie rozkurczu dotyczy głównie czynnej relaksacji (np. w wyniku niedokrwienia), napływ krwi do komory ma miejsce głównie w końcowym okresie rozkurczu, co dodatkowo nasila niekorzystne skutki tachykardii (*Surdacki 2023*).

Nowa teoria rozwoju HFpEF zakłada, że uogólniona przewlekła reakcja zapalna wywołuje dysfunkcję śródbłonna mikrokrążenia wieńcowego, co obniża biodostępność tlenu azotu i zmniejsza produkcję jego wewnątrzkomórkowego drugiego przekaźnika (cGMP). To z kolei prowadzi do obniżenia aktywności

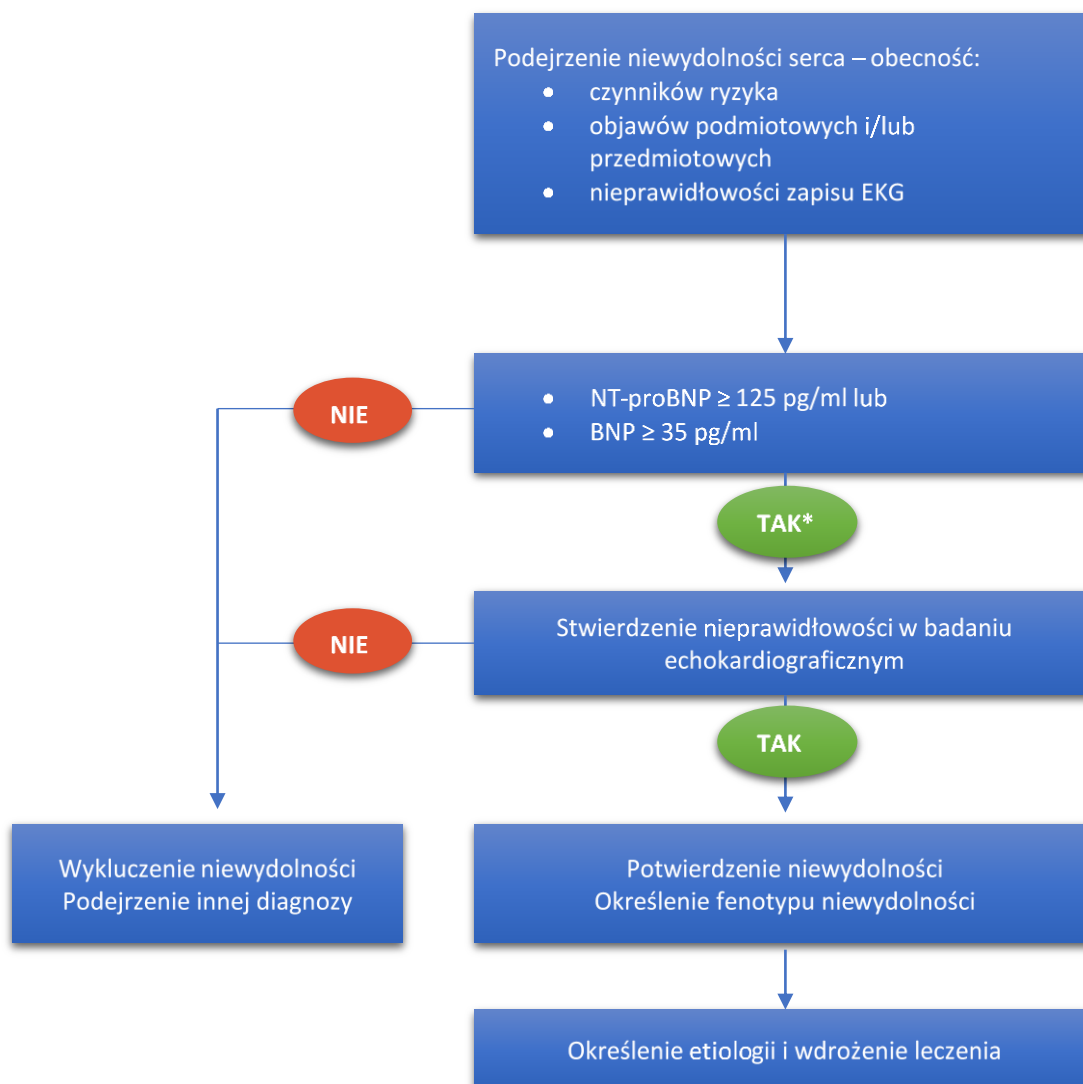
kinazy białkowej G zależnej od cGMP. Zaburzenia te mogą powodować szereg konsekwencji, które upośledzają czynność rozkurczową lewej komory, np. upośledzenie fosforylacji titiny, co zmniejsza bierną podatność lewej komory przez wzrost napięcia spoczynkowego komórek mięśnia serca. Koncepcja przewlekłej reakcji zapalnej wyjaśnia również, dlaczego rozwój HFpEF może występować w przypadku współistnienia innych chorób, takich jak otyłość, cukrzyca, przewlekła choroba nerek i przewlekła obturacyjna choroba płuc, a nie tylko nadciśnienie tętnicze (*Surdacki 2023*).

## 2.3 Rozpoznanie

Niewydolność serca diagnozuje się na podstawie występowania charakterystycznych objawów subiektywnych i obiektywnych oraz stwierdzenia istotnego upośledzenia funkcji skurczowej (LVEF < 40%) lub cech spoczynkowej dysfunkcji rozkurczowej, zazwyczaj za pomocą echokardiografii. We wczesnych stadiach choroby objawy obiektywne mogą być nieobecne, zwłaszcza przy zachowanej lub umiarkowanie obniżonej frakcji wyrzutowej i u pacjentów leczonych diuretykami. W takich przypadkach jako przesłanki diagnostyczne mogą być traktowane podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych w osoczu oraz poprawa stanu klinicznego po typowym leczeniu farmakologicznym dla PNS (*Surdacki 2023*).

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

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



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

Miejsce echokardiografii w algorytmie diagnostycznym zależy od dostępności pomiaru peptydów natriuretycznych. Jeśli możliwe jest oznaczenie stężenia BNP lub NT-proBNP, proponuje się wykonanie echokardiografii tylko u pacjentów ze zwiększonym stężeniem tych peptydów. W przeciwnym razie badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić na wcześniejszym etapie diagnostyki. Echokardiografia umożliwia dodatkową ocenę wielu parametrów struktury i funkcji serca, co jest szczególnie istotne w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza przy  $LVEF \geq 40\%$  (*ESC-HFA 2021, Surdacki 2023*). W tabeli poniżej przedstawiono porównanie charakterystyki lewej komory serca w HFrEF i HFpEF.

Tabela 3. Porównanie charakterystyki lewej komory serca w PNS ze zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (za: *Surdacki 2023*).

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

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

Wytyczne *European Society of Cardiology* wyróżniają trzy podgrupy pacjentów wyróżnione ze względu na wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory: chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%), z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 41-49%) oraz z **zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF ≥50%), których dotyczy niniejszy wniosek**. W tabeli poniżej przedstawiono definicje typów PNS wyróżnionych ze względu na wielkość LVEF.

Tabela 4. Definicje typów PNS wyróżnionych ze względu na wielkość LVEF (za: *ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023*).

Typ PNS	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe <sup>1</sup>	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe <sup>1,2</sup>	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe <sup>1</sup>
2	LVEF ≤40%	LVEF 41-49%	LFEV ≥50%
Kryteria 3	-	-	Obiektywne dowody na nieprawidłowości strukturalne i/lub czynnościowe serca spójne z obecnością dysfunkcji rozkurczowej lewej komory lub podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory, w tym podniesione stężenie peptydów natriuretycznych <sup>3</sup>

1 – objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnych stadiach HF (zwłaszcza w HFpEF) oraz u optymalnie leczonych pacjentów; 2 – rozpoznanie HFmrEF jest bardziej prawdopodobne, jeżeli stwierdza się inne cechy strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost LV lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napełniania LV); 3 – im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

We wszystkich wyróżnionych rodzajach niewydolności serca kryteriami diagnostycznymi są:

- obecność objawów podmiotowych i przedmiotowych (objawy przedmiotowe mogą jednak nie występować na wczesnych etapach PNS [szczególnie w przypadku HFpEF] oraz u optymalnie leczonych pacjentów)
- określone wartości LVEF (HFpEF:  $\geq 50\%$ ).

W przypadku pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, zwłaszcza przy wyższych wartościach frakcji wyrzutowej, konieczne jest dodatkowe potwierdzenie diagnozy poprzez wykazanie nieprawidłowości w ocenie strukturalnej i/lub czynnościowej serca. Do tych nieprawidłowości zalicza się również podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych (*ESC-HFA 2021*). Rekomendowane parametry stosowane w ocenie nieprawidłowości zebrano w tabeli poniżej.

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

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

LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek.

W przypadku niepewnej diagnozy powinno się zlecić dodatkowe testy potwierdzające, jak krążeniowo-oddechowe testy wydolności, próby wysiłkowe i inwazyjne hemodynamiczne (których stosowanie ogranicza się głównie do badań klinicznych ze względu na małą dostępność) (*ESC-HFA 2021*).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- badania laboratoryjne:
  - stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu – wynik ujemny z dużym prawdopodobieństwem wyklucza PNS;
  - morfologia krwi – obecna może być niedokrwistość (nasilająca lub wywołująca PNS) albo zwiększony hematokryt (np. w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wad serca z przeciekiem prawo-lewym);
  - gospodarka wodno-elektrolitowa – hipo- lub hiperkaliemia (mogą być skutkami ubocznymi stosowanych leków), hiponatremia (zaawansowana PNS, zbyt małe dawki ARB/ACEI, stosowanie diuretyków tiazydowych);
  - kreatynina – zwiększone stężenie może być skutkiem ubocznym stosowanych leków;
  - parametry wątrobowe – zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu (zastój żylny w krążeniu dużym, z powiększeniem wątroby);
  - gospodarka żelaza – obecne wykładniki niedoboru żelaza, najczęściej o charakterze czynnościowym;
  - dimer D, troponiny sercowe/CK-MB (w zaawansowanej/zdekompensowanej PNS może wystąpić niewielkie zwiększenie stężenia troponin), TSH – zalecane w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych;
- EKG – zwykle ujawnia cechy choroby podstawowej;
- RTG klatki piersiowej – zwykle stwierdza się powiększenie serca (z wyjątkiem większości przypadków stanów hiperkinetycznych i niewydolności rozkurczowej), cechy zastoiny żylny w krążeniu płucnym, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych;
- echokardiografia – podstawowe badanie w diagnostyce PNS (patrz: wyżej);
- koronarografia – jedynie w przypadku określonych wskazań klinicznych;
- próba wysiłkowa – zmniejszenie szczytowego minutowego zużycia tlenu  $< 12-14$  ml/kg/min jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a prawidłowy wynik badania praktycznie wyklucza PNS jako przyczynę objawów;
- tomografia komputerowa wielorzędowa i rezonans magnetyczny – zalecane, gdy inne metody nie pozwoliły ustalić rozpoznania;
- biopsja endomiokardialna – wskazana w przypadku niejasnej przyczyny PNS, podejrzenia choroby wymagającej swego leczenia (np. olbrzymiokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego) oraz w diagnostyce ostrego odrzucenia przeszczepu serca (*Surdacki 2023*).

Podstawowym badaniem w diagnostyce PNS jest echokardiografia, która pozwala m. in. ocenić czynność skurczową lewej komory – poprzez analizę odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) metodą Simpsona. Wynik pomiaru LVEF <40% świadczy o istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory, a wartości pośrednie 41-49% uważa się za tzw. szarą strefę i stanowią jedno z kryteriów diagnostycznych HFmrEF (*Surdacki 2023*).

W diagnostyce różnicowej NS należy uwzględnić przede wszystkim inne możliwe przyczyny częstych objawów, tj. duszności, obrzęków i poszerzenia żył szyjnych (*Surdacki 2023*).

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

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

Tabela 6. Stadia PNS według klasyfikacji ACCF i AHA (za: *Surdacki 2023*).

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

Przewlekła niewydolność serca to choroba postępująca, w przebiegu której stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Postępowaniu PNS sprzyja głównie nieleczona lub nieskutecznie leczona choroba podstawowa (przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze). Stopień wydolności chorego jest powszechnie opisywany przy pomocy klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*) (*Surdacki 2023*). Klasyfikację NYHA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: *Surdacki 2023*).

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	Bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszność 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W przebiegu PNS może dochodzić do występowania zaostrzeń, wywołanych takimi czynnikami, jak: ostry zespół wieńcowy, zła kontrola ciśnienia tętniczego, tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie, zatorowość płucna, zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego, stany krążenia hiperkinetycznego, zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc), pogorszenie wydolności nerek, nieprzestrzeganie ograniczeń podaży sodu i płynów oraz zaleceń dotyczących rodzaju i dawek stosowanych leków, jatrogenne (w tym m. in. nadmierna podaż sodu i płynów), nadużywanie alkoholu, używanie kokainy (*Surdacki 2023*).

PNS może również doprowadzić do wystąpienia powikłań takich, jak nagła śmierć sercowa, migotanie przedsionków (10-30% chorych w II/III klasie wg NYHA, 40-50% chorych w IV klasie wg NYHA oraz ok. 4% chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory) lub zatorowość obwodowa (zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego) (*Surdacki 2023*).

Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ok. 10% rocznie, a w populacji chorych z HFrEF roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%. W populacji chorych z HFpEF szacowana roczna śmiertelność jest niższa: 5-8%, choć wyniki niektórych badań wskazują, że u pacjentów > 65 r.ż. śmiertelność w obu postaciach PNS jest podobna. Dane literaturowe wskazują, że 12-miesięczne ryzyko zgonu u chorych leczonych ambulatoryjnie wynosi 7%, a u chorych hospitalizowanych 17%. Pacjenci z HFpEF, w związku z licznymi chorobami współistniejącymi, są częściej hospitalizowani i częściej umierają z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe (*Surdacki 2023*).

W ciągu 5 lat umiera ogółem ok. 60% mężczyzn i 40% kobiet z PNS, a mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Nagła śmierć sercowa jest przyczyną ok. 64% zgonów u chorych w klasie II wg NYHA, ok. 59% u chorych w klasie III wg NYHA i ok. 33% zgonów chorych w klasie IV wg NYHA (*Surdacki 2023*).

Czynnikami pogarszającymi rokowanie u chorych z PNS są, poza podeszłym wiekiem i klasą III-IV wg NYHA: LFEV  $\leq$  20%, hipotensja, przebyte nagłe zatrzymanie czynności serca, przyspieszona częstotliwość rytmu serca, złożone komorowe zaburzenia rytmu, szczytowe minutowe zużycie tlenu < 12-14 ml/kg/min, choroba wieńcowa będąca przyczyną HF, mały wskaźnik masy ciała, współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek, niestosowanie  $\beta$ -blokerów, niedokrwistość, niektóre parametry biochemiczne (hiponatremia, wzrost stężenia kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego, BNP, troponin sercowych [bez innych cech ostrego zespołu wieńcowego], niedobór żelaza, cechy reakcji zapalnej, wykładniki zaburzeń czynności wątroby), poszerzenie zespołu QRS, patologiczne załamki Q lub przerost mięśnia lewej komory w EKG, migotanie przedsionków, zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego (HRV, z ang. *heart rate*



*variability*), naprzemiennosc załamka T, nadciśnienie płucne, bezdech senny, zespół kruchości, depresja (*Surdacki 2023*).

## 2.5 Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca są efektem tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach. Na podstawie dominujących objawów wyróżnia się PNS lewokomorową oraz prawokomorową (*Surdacki 2023*).

Niewydolność lewokomorowa związana jest z zastojem w krążeniu małym; typowo pacjent odczuwa duszność w spoczynku lub podczas wysiłku (*orthopnoë* lub napadowa duszność nocna), kaszel (przeważnie suchy), może pojawić się u niego także świszczący oddech. W badaniu przedmiotowym stwierdza się przyspieszenie oddechu oraz trzeszczenia nad polami płucnymi, którym mogą towarzyszyć świsty i firczenia (*Surdacki 2023*).

W przypadku niewydolności prawokomorowej, związanej z zastojem w krążeniu dużym, typowym objawem są obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała. Poza tym mogą pojawić się ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (wskutek powiększenia wątroby), nykturia oraz brak łaknienia. Objawami przedmiotowymi może być płyn przesiąkowy w jamach ciała, powiększenie i tkiwość wątroby w badaniu palpacyjnym (w przebiegu wieloletniej PNS wątroba staje się stwardniała i zanikowa) oraz niewielkiego stopnia żółtaczką. Można również stwierdzić nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny czy objaw Kussmaula (wzrost ciśnienia żylnego w żyłach szyjnych w czasie wdechu) (*Surdacki 2023*).

Poza objawami niewydolności lewo- i prawokomorowej można wyróżnić także objawy wspólne i inne, w tym objawy małej pojemności minutowej serca. Pacjenci z PNS mogą odczuwać zmniejszoną tolerancję wysiłku, męczliwość, znużenie, wydłużenie czasu odpoczynku potrzebnego do odzyskania sił po wysiłku. Poza tym mogą pojawić się także: skąpomocz (przy większym zaawansowaniu choroby), zadyszka przy schylaniu się (*bednoproë*), kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia splątanie (zwłaszcza u osób starszych) – objawy zaburzeń przepływu mózgowego, depresja, szybki przyrost masy ciała (>2 kg/tydzień), lub w zaawansowanej PNS, utrata masy ciała (*Surdacki 2023*).

W badaniu przedmiotowym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) można zaobserwować błądź i ochłodzenie skóry kończyn oraz objawy aktywacji współczulnej, takie jak wzmożona potliwość

i (rzadko) sinica obwodowa. Osluchiwanie serca może ujawnić przyspieszenie akcji serca, obecność trzeciego tonu serca (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub czwartego tonu serca, a także wzmoczoną akcentację składowej płucnej drugiego tonu. Dodatkowo może wystąpić boczne przemieszczenie uderzenia koniuszkowego. U pacjentów z PNS może dojść do zmniejszenia amplitudy ciśnienia tętniczego, niewielkiego podwyższenia ciśnienia rozkurczowego oraz wystąpienia tętna naprzemiennego lub (rzadko, np. w przypadku tamponady serca) tętna dziwaczного. Inne objawy mogą obejmować oddech Cheyne'a-Stokesa i niekiedy stan podgorączkowy (wynikający z obkurczenia naczyń skórnych i ograniczenia utraty ciepła) (Surdacki 2023).

Objawy kliniczne HFpEF są podobne do objawów PNS związanych z dysfunkcją skurczową: w obu przypadkach wzrasta ciśnienie napętniania lewej komory, co powoduje duszność wysiłkową i inne objawy zastojów w krążeniu płucnym. U tych chorych nie występują zwykle wyraźne objawy hipoperfuzji obwodowej (Surdacki 2023).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

Według danych z rejestru *Global Health Data Exchange* (GHDx) szacuje się, że w 2017 roku na świecie było 64,34 miliona osób cierpiących na PNS, a współczynnik chorobowości wynosił 8,52 na 1 000 000 ludności. Zauważono, że chorobowość jest znamienne wyższa wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami – 9,16 w porównaniu do 7,69 na milion ludności (OR=1,19 [95% CI: 1,18; 1,20],  $p<0,001$ ) (Lippi 2020). Najwięcej przypadków odnotowano wśród mężczyzn w wieku 70-74 lat oraz kobiet w wieku 75-79 lat (Bragazzi 2021).

### Europa

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

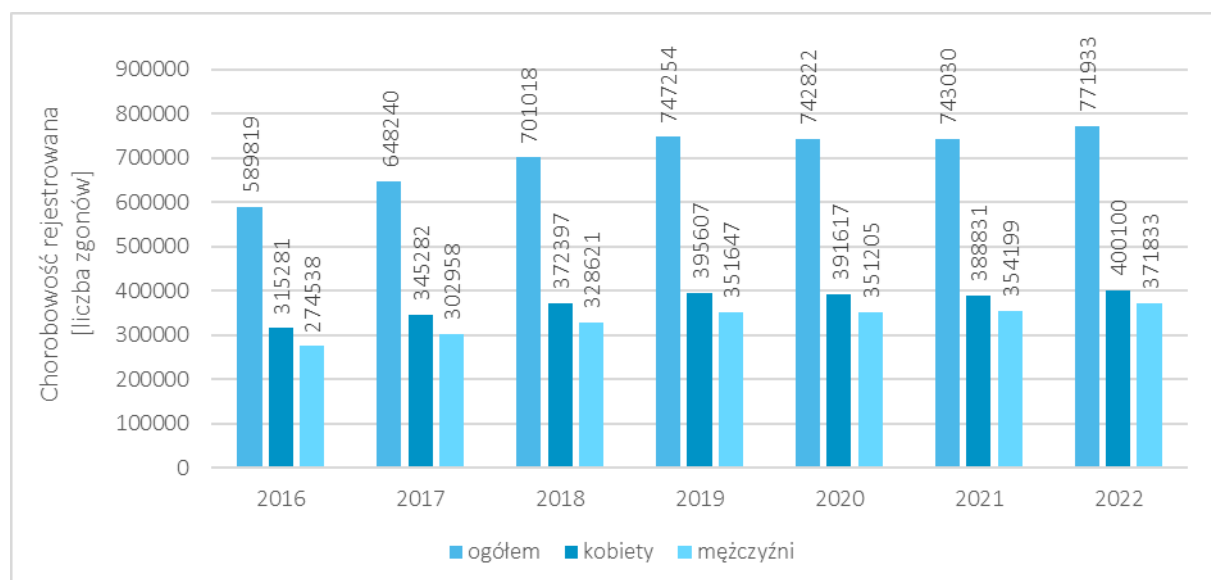
## Polska

Na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia w 2022 r. chorobowość rejestrowana na PNS w Polsce w wartościach bezwzględnych wyniosła 771 933 przypadków (współczynnik 2043,97/100 tys.), a zapadalność rejestrowana w wartościach bezwzględnych wyniosła 144 859 osób (współczynnik 383,57/100 tys) (MPZ 2024).

Tabela 8. Chorobowość i zapadalność na PNS (wyrażana jako wartość bezwzględna) w Polsce w latach 2016-2022 na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

Rok	Chorobowość rejestrowana – wartość bezwzględna			Zapadalność rejestrowana – wartość bezwzględna		
	ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni
2016	589819	315281	274538	135929	71284	64645
2017	648240	345282	302958	154678	80594	74084
2018	701018	372397	328621	158043	82269	75774
2019	747254	395607	351647	155544	80319	75225
2020	742822	391617	351205	118894	59099	59795
2021	743030	388831	354199	127001	62945	64056
2022	771933	400100	371833	144859	71935	72924

Wykres 2. Chorobowość na PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 3. Zapadalność na PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

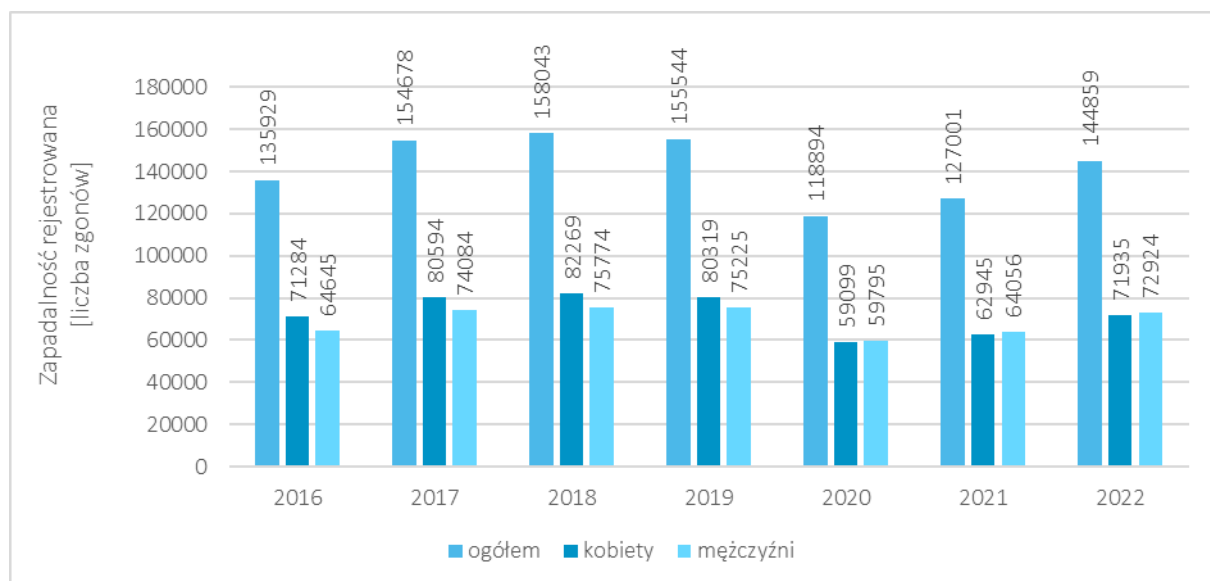


Tabela 9. Współczynniki chorobowości i zapadalności na PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

Rok	Chorobowość rejestrowana – współczynnik/ 100 tys.			Zapadalność rejestrowana – współczynnik/ 100 tys.		
	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2016	1534,67	1589,13	1476,55	353,68	359,3	347,68
2017	1686,65	1740,3	1629,4	402,46	406,21	398,45
2018	1825,04	1878,02	1768,5	411,45	414,89	407,78
2019	1946,86	1996,45	1893,93	405,25	405,33	405,15
2020	1941,26	1981,59	1898,18	310,71	299,04	323,18
2021	1951,21	1976,34	1924,36	333,51	319,93	348,02
2022	2043,97	2050,01	2037,52	383,57	368,58	399,6

Tabela 10. Chorobowość na PNS w Polsce w 2022 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

Rok	Wiek	Chorobowość rejestrowana – wartość bezwzględna			Chorobowość rejestrowana – współczynnik/ 100 tys.		
		ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni
2022	0-4	398	200	198	22,71	23,46	22,01
2022	5-9	387	172	215	19,62	17,92	21,24
2022	10-14	349	154	195	16,68	15,13	18,16
2022	15-19	246	92	154	13,46	10,33	16,45
2022	20-24	842	316	526	46,05	35,28	56,39

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Rok	Wiek	Chorobowość rejestrowana – wartość bezwzględna			Chorobowość rejestrowana – współczynnik/ 100 tys.		
		ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni
2022	25-29	1846	693	1153	84,8	64,72	104,24
2022	30-34	3217	1155	2062	121,07	88,32	152,81
2022	35-39	5490	1821	3669	176,87	118,84	233,45
2022	40-44	8068	2411	5657	258,44	155,91	359,08
2022	45-49	12588	3793	8795	439,46	265,78	611,91
2022	50-54	18572	5580	12992	785,43	468,78	1106,42
2022	55-59	29847	9167	20680	1351,76	810,64	1919,83
2022	60-64	58145	19037	39108	2378,84	1472,61	3396,23
2022	65-69	97436	36877	60559	3876,42	2663,92	5362,82
2022	70-74	128911	59603	69308	6278,28	5020,51	8002,36
2022	75-79	118420	65091	53329	9982,26	8989,55	11537,3
2022	80-84	119061	75128	43933	14856	14204,01	16121,43
2022	85-89	105151	72236	32915	20042,58	19508,8	21322,98
2022	90-94	51143	37447	13696	23140,37	22682,92	24490,82
2022	95+	11816	9127	2689	22198,84	21772,94	23777,52

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 4. Chorobowość na PNS w 2022 r. w poszczególnych grupach wiekowych w podziale na płeć (MPZ 2024).

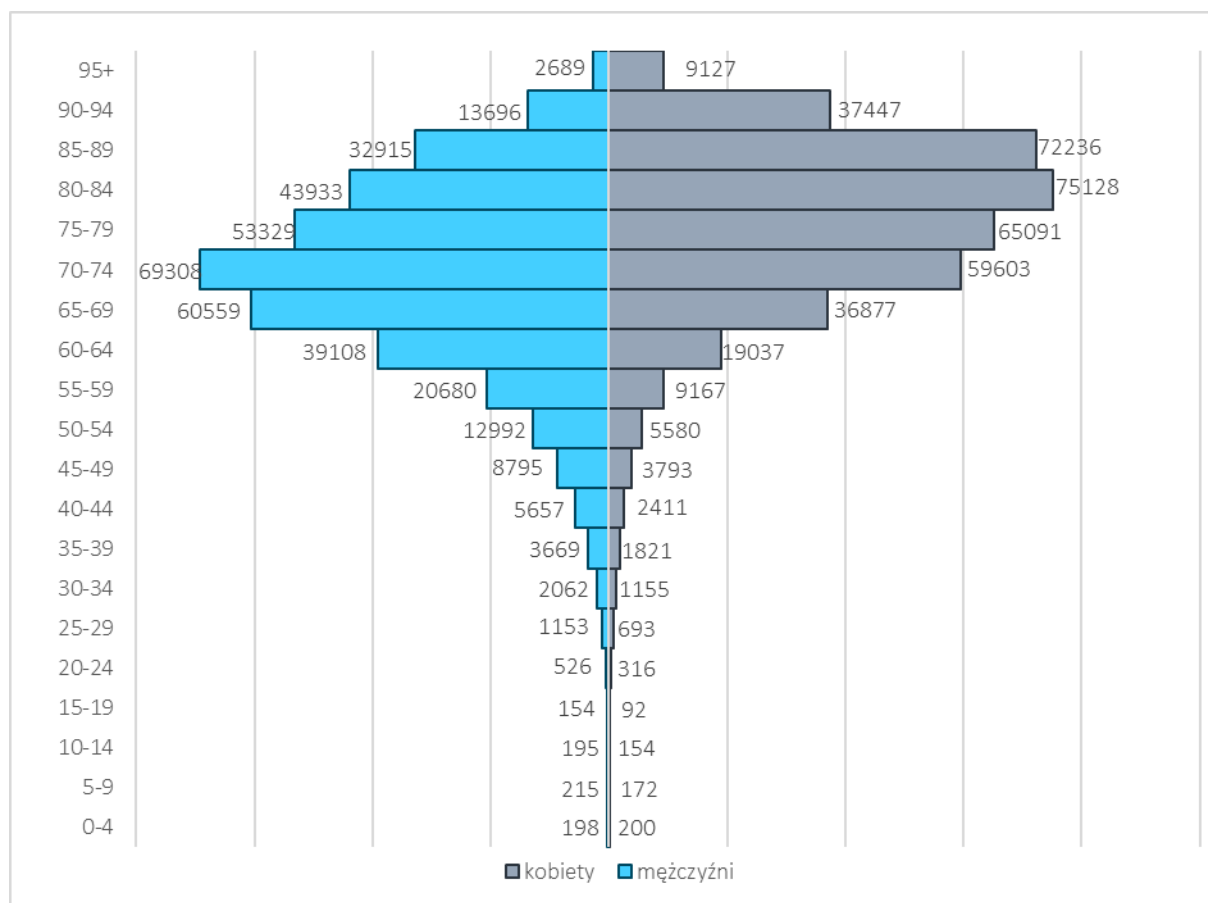


Tabela 11. Zapadalność na PNS w Polsce w 2022 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

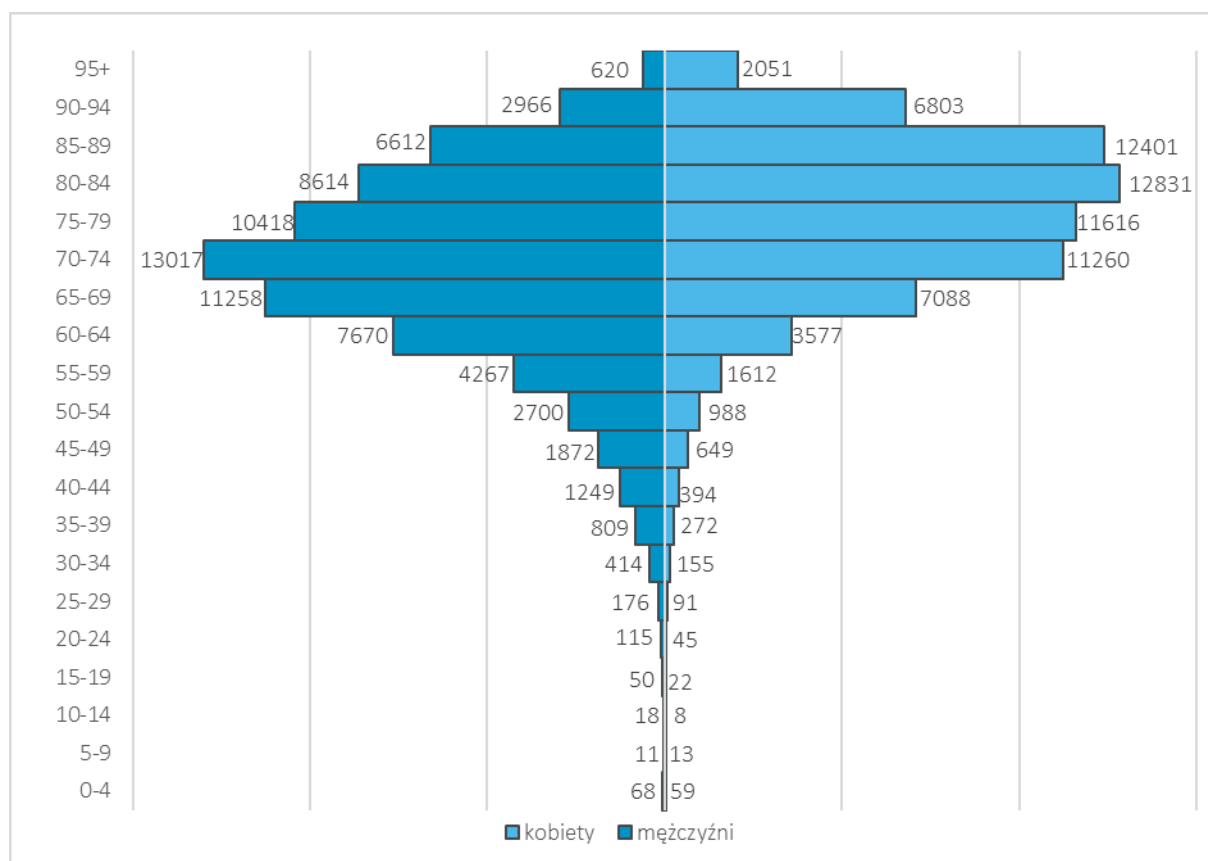
Rok	Wiek	Zapadalność rejestrowana – wartość bezwzględna			Zapadalność rejestrowana – współczynnik/100 tys.		
		ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni
2022	0-4	127	59	68	7,25	6,92	7,56
2022	5-9	24	13	11	1,22	1,35	1,09
2022	10-14	26	8	18	1,24	0,79	1,68
2022	15-19	72	22	50	3,94	2,47	5,34
2022	20-24	160	45	115	8,75	5,02	12,33
2022	25-29	267	91	176	12,27	8,50	15,91
2022	30-34	569	155	414	21,41	11,85	30,68
2022	35-39	1081	272	809	34,83	17,75	51,47
2022	40-44	1643	394	1249	52,63	25,48	79,28
2022	45-49	2521	649	1872	88,01	45,48	130,24
2022	50-54	3688	988	2700	155,97	83,00	229,94

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Rok	Wiek	Zapadalność rejestrowana – wartość bezwzględna			Zapadalność rejestrowana – współczynnik/100 tys.		
		ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni
2022	55-59	5879	1612	4267	266,26	142,55	396,13
2022	60-64	11247	3577	7670	460,14	276,70	666,08
2022	65-69	18346	7088	11258	729,88	512,02	996,95
2022	70-74	24277	11260	13017	1182,35	948,46	1502,95
2022	75-79	22034	11616	10418	1857,36	1604,26	2253,85
2022	80-84	21445	12831	8614	2675,83	2425,88	3160,95
2022	85-89	19013	12401	6612	3624,02	3349,14	4283,38
2022	90-94	9769	6803	2966	4420,12	4120,81	5303,72
2022	95+	2671	2051	620	5018,04	4892,77	5482,36

Wykres 5. Zapadalność na PNS w 2022 r. w poszczególnych grupach wiekowych w podziale na płeć (MPZ 2024).



Śmiertelność (liczba zgonów) w wartościach bezwzględnych spowodowana PNS w 2022 r. wyniosła 115 956 osób (współczynnik 307,04/100 tys.). Współczynnik śmiertelności był nieco wyższy wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn, 310,84/100 tys. vs. 302,96/100 tys. (MPZ 2024). Dane z lat 2014-2021 wskazują, iż jedynie 57% pacjentów od momentu diagnozy HF (niezależnie od klasy NYHA) przeżywa

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

kolejne 5 lat, a mediana przeżycia pacjentów w grupie wiekowej  $\geq 75$  lat wynosi ok. 4 lata od momentu rozpoznania choroby. Dane wskazują również na niekorzystne trendy dotyczące rokowania pacjentów z HF – zmniejszająca się szansa rocznego przeżycia od momentu zachorowania, która spadła do 76% w 2021 r. z 86% w 2014 r. (ANS PTK/MZ 2024).

Tabela 12. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

Rok	Śmiertelność rejestrowana – wartość bezwzględna			Śmiertelność rejestrowana – współczynnik/ 100 tys.		
	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2016	82792	42855	39937	215,42	216	214,79
2017	96257	50594	45663	250,45	255,01	245,59
2018	105265	55156	50109	274,05	278,15	269,67
2019	109308	57108	52200	284,79	288,2	281,14
2020	123326	63088	60238	322,29	319,23	325,57
2021	126793	65731	61062	332,96	334,1	331,75
2022	115956	60667	55289	307,04	310,84	302,96

Wykres 6. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

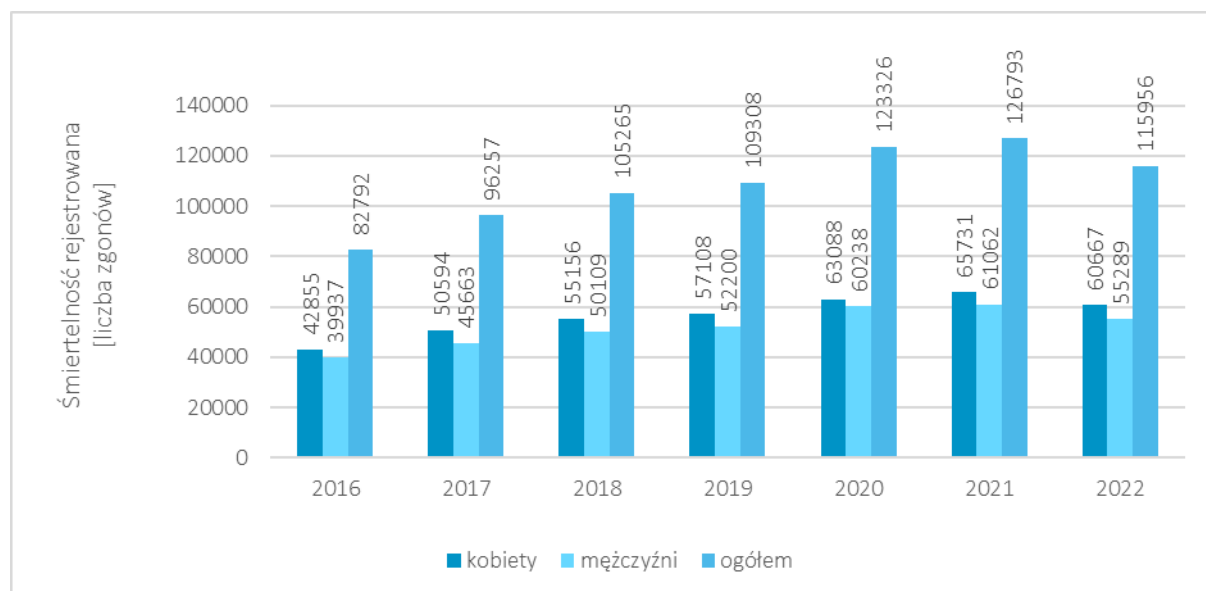




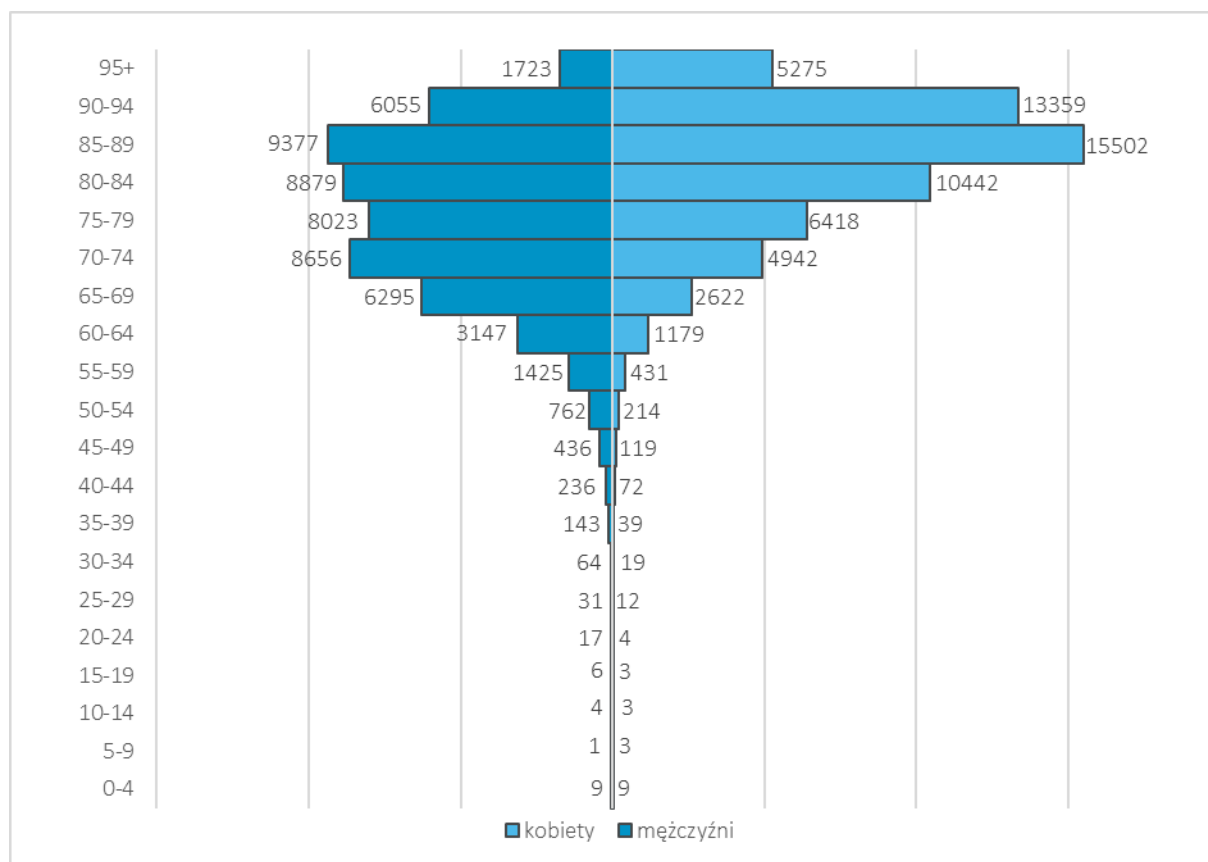
Tabela 13. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w 2022 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MPZ 2024).

Rok	Wiek	Śmiertelność rejestrowana – wartość bezwzględna			Śmiertelność rejestrowana – współczynnik/100 tys.		
		ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni
2022	0-4	18	9	9	1,03	1,06	1,00
2022	5-9	4	3	1	0,20	0,31	0,10
2022	10-14	7	3	4	0,33	0,29	0,37
2022	15-19	9	3	6	0,49	0,34	0,64
2022	20-24	21	4	17	1,15	0,45	1,82
2022	25-29	43	12	31	1,98	1,12	2,80
2022	30-34	83	19	64	3,12	1,45	4,74
2022	35-39	182	39	143	5,86	2,55	9,10
2022	40-44	308	72	236	9,87	4,66	14,98
2022	45-49	555	119	436	19,38	8,34	30,33
2022	50-54	976	214	762	41,28	17,98	64,89
2022	55-59	1856	431	1425	84,06	38,11	132,29
2022	60-64	4326	1179	3147	176,99	91,20	273,29
2022	65-69	8917	2622	6295	354,76	189,41	557,46
2022	70-74	13598	4942	8656	662,26	416,28	999,43
2022	75-79	14441	6418	8023	1217,31	886,37	1735,71
2022	80-84	19321	10442	8879	2410,80	1974,21	3258,19
2022	85-89	24879	15502	9377	4742,13	4186,63	6074,60
2022	90-94	19414	13359	6055	8784,14	8092,00	10827,39
2022	95+	6998	5275	1723	13147,22	12583,79	15235,65

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 7. Śmiertelność z powodu PNS w 2022 r. w poszczególnych grupach wiekowych w podziale na płeć (MPZ 2024).



Dane z literatury wskazują, że chorzy z HFpEF stanowią ok. 50% populacji pacjentów z PNS, choć występują duże różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami (40-71%), prawdopodobnie spowodowane przez odmienne definicje choroby, typ badania, kontekst kliniczny (pacjenci ambulatoryjni/hospitalizowani) i lokalizację geograficzną. Badanie epidemiologiczne z Minnesoty wskazuje, że chorobowość HFpEF w odniesieniu do HFrEF wzrasta o ok. 1% rocznie (Oktay 2013), choć należy zaznaczyć, że dla obu jednostek chorobowych zaobserwowano spadek zapadalności w czasie (Pfeffer 2019). Dane z USA pokazują także, że wśród chorych hospitalizowanych z powodu PNS udział tych z HFpEF wzrósł z 33% w 2005 r. do 39% w 2010 r. Częstość rehospitalizacji między pacjentami z zachowaną i zmniejszoną frakcją wyrzutową jest podobna. Wśród przyczyn wzrostu udziału chorych z HFpEF w ogólnej populacji pacjentów z PNS wskazuje się na czynniki takie jak: wzrost oczekiwanego czasu przeżycia i starzenie się populacji, epidemię sercowych i pozasercowych chorób współistniejących oraz wzrost rozpoznawania tej jednostki chorobowej. Chorobowość HFpEF wzrasta z wiekiem u kobiet i mężczyzn z około odpowiednio 1% i 0% w wieku 25-49 lat do odpowiednio 8-10% i 4-6% w wieku  $\geq 80$  lat. Analogicznie z wiekiem wzrasta proporcja pacjentów z HFpEF w odniesieniu do populacji chorych z PNS: z 46%

u młodszych (< 45 lat) pacjentów do 59% u chorych starszych (>85 lat) (Oktay 2013). Badania spójnie pokazują większą częstość występowania HFpEF u kobiet, choć obserwacje te mogą być powiązane z częstszym występowaniem u nich określonych czynników ryzyka, w tym m. in. wyższa jest proporcja kobiet ogółem wśród osób w wieku podeszłym (Dunlay 2017).

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

Pełniejsze dane o polskich pacjentach z HFpEF (z LVEF >40%) zaprezentowano w publikacji Major 2024. Dane te pochodzą od 1497 chorych leczonych w 14 ośrodkach kardiologicznych w okresie od października 2021 r. do lipca 2022 r włączonych do rejestru HF-POL. Mediana wieku tych pacjentów wyniosła 75 lat, a większość z nich stanowili mężczyźni (52,5%). Mediana LVEF u chorych w tym badaniu wyniosła 50% (IQR: 44-55), a poziom NT-proBNP wynosił 1617 pg/ml (IQR: 557,5-3936). U większości włączonych do badania odnotowano NYHA II-IV, odpowiednio II – 532/1375 (38,69%), III – 481/1375 (34,98%), IV – 217/1375 (15,78%). W porównaniu z badaniem *EMPEROR-Preserved* pacjenci ci byli znamienne starsi (średni wiek 71,85 w badaniu *EMPEROR-Preserved* vs. 73,74 wśród pacjentów z rejestru,  $p<0,001$ ), z większym udziałem kobiet (4,7% vs. 47,49%,  $p=0,05$ ) i pacjentów bardziej objawowych (NYHA III-IV 18,4% vs. 46,63%,  $p<0,001$ ), z wyższym tętnem ( $p<0,001$ ) oraz wyższymi wskaźnikami hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy ( $p<0,001$ ) oraz większym obciążeniem przewlekłą chorobą nerek. W populacji HF-POL mniej pacjentów otrzymywało inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i blokery receptora angiotensyny niż w badaniu *EMPEROR-Preserved* ( $p<0,001$ ). Jednak w przeciwieństwie do tego badania u polskich pacjentów częściej stosowano antagonistów receptora mineralokortykoidowego i leczenie inwazyjne ( $p=0,07$ ). Tylko 13% badanych pacjentów było leczonych inhibitorami SGLT2, co w opinii autorów wynikało z braku zaleceń dla SGLT2i u pacjentów z HF z EF >40% w wytycznych ESC z 2021 r. oraz ograniczeniami refundacyjnymi.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na niewydolność serca (ICD: I50) stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Informacje dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia niewydolności serca w USA i Niemczech wskazują, że jest to jednostka chorobowa poważnie obciążająca systemy ochrony zdrowia. Całkowity koszt terapii pacjentów z niewydolnością serca w 2016 r. w USA oszacowano na poziomie od 74 do 113 miliardów

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

dolarów rocznie, a w Niemczech na ponad 4 miliardy dolarów rocznie (Lesyuk 2018). Wysokość kosztów na jednego pacjenta zależała od ciężkości choroby, liczby incydentów niewydolności serca oraz obecności chorób współistniejących (Shaffie 2018). W opracowaniach wskazano, że wielu pacjentów musiało być hospitalizowanych (Nichols 2015, Farre 2016). Większość kosztów bezpośrednich w krajach Afryki, Azji, Ameryki Północnej oraz Europy stanowiły wydatki na leczenie stacjonarne (Lesyuk 2018). W ocenie kosztów pośrednich oszacowano, że 15% wszystkich kosztów związanych jest z utratą produktywności (Delgado 2014).

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

Niewydolność serca jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu niewydolności serca w 2023 roku wydano 37 099 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 749 556. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2015-2021, wzrasta każdego roku (ZUS 2024). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 [I.50] (ZUS 2024).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	749 556	37 099
2022	697 041	34 745
2021	646 317	32 085
2020	617 449	31 040
2019	611 302	30 830

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	574 692	27 996
2017	524 217	25 589
2016	454 187	22 416
2015	432 681	21 453

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania I.50 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 1 008 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 751 osób. Odnotowano wyraźny trend wzrostowy liczby wydanych orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego na przestrzeni analizowanych lat. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem niewydolności serca zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: [I.50] (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	1 008	891	111	6	751	661	89	1
2022	874	776	95	3	606	528	78	-
2021	726	646	78	2	569	499	65	5
2020	729	645	82	2	541	468	73	-
2019	600	514	85	1	279	249	29	1
2018	432	375	57	-	291	256	35	-
2017	389	329	60	-	246	208	38	-
2016	330	276	54	-	178	148	30	-
2015	283	239	43	1	168	148	20	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wcześniej takiego świadczenia lub stanowiąc orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 1 286 pierwszorazowych i 2 972 ponownych orzeczeń rentowych. Warto zauważyć, że wartości te są wyższe w porównaniu do lat poprzednich (poza rokiem 2020, gdy wydano więcej [3060] orzeczeń ponownych). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane niewydolnością serca (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2023	1 286	1 162	102	22	2 972	2 697	260	15
2022	1 173	1 066	86	21	2 953	2 680	262	11
2021	1 111	1 001	82	28	2965	2719	234	12
2020	1070	969	84	17	3060	2777	269	14
2019	828	744	67	17	2485	2274	188	23
2018	807	723	60	24	2694	2428	250	16
2017	727	647	64	16	2924	2619	294	11
2016	740	648	70	22	2599	2371	214	14
2015	733	637	74	22	2679	2381	276	22
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2023	27	21	3	3	182	156	22	4
2022	27	22	2	3	185	162	20	3
2021	28	20	3	5	178	155	21	2
2020	20	14	3	3	228	199	23	6
2019	36	28	5	3	258	221	28	9
2018	20	15	3	2	259	221	29	9
2017	30	24	6	-	273	237	30	6
2016	22	17	3	2	312	279	26	7
2015	28	18	6	4	328	286	34	8
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2023	663	599	47	17	1 227	1 122	97	8
2022	591	535	42	14	1 283	1 176	104	3
2021	585	521	43	21	1300	1199	93	8
2020	577	520	44	13	1420	1294	118	8

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	413	370	30	13	1161	1078	70	13
2018	431	382	29	20	1238	1137	94	7
2017	394	347	32	15	1397	1266	128	-3
2016	414	363	34	17	1288	1177	105	6
2015	424	368	40	16	1332	1203	116	13
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2023	596	542	52	2	1 563	1 419	141	3
2022	555	509	42	4	1 485	1 342	138	5
2021	498	460	36	2	1487	1365	120	2
2020	473	435	37	1	1412	1284	128	-
2019	379	346	32	1	1066	975	90	1
2018	356	326	28	2	1197	1070	127	-
2017	303	276	26	1	1254	1116	136	2
2016	304	268	33	3	999	915	83	1
2015	281	251	28	2	1019	892	126	1

Chorzy z rozpoznaniem niewydolności serca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2023 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 I.50 przyznano 66 osobom, w tym 26 kobietom i 40 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2022, gdzie rentę przyznano 63 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 I.50 (ZUS 2024).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	66	40	26	-
2022	63	45	18	-
2021	53	40	12	1
2020	61	36	25	-
2019	38	23	15	-
2018	37	24	13	-
2017	34	22	12	-

Według raportu „Niewydolność serca w Polsce 2014–2021”, który opracowali eksperci Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ANS PTK) oraz analitycy Ministerstwa Zdrowia

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Polska od kilku lat plasuje się na pierwszym miejscu wśród krajów należących do grupy OECD pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF. Najnowsze dane raportowane przez OECD wskazują, że w 2019 r. na 100 tys. mieszkańców (w wieku  $\geq 15$  lat) przypadało 616 hospitalizacji z tego powodu, jednak jak zauważają autorzy opracowania najnowsze dane Ministerstwa Zdrowia za lata 2014-2021 wskazują, że liczba hospitalizacji z powodu HF w przeliczeniu na liczbę mieszkańców Polski mogła być jeszcze wyższa, niż obliczono w ramach opracowania przygotowanego przez OECD. Zgodnie z danymi MZ, w 2019 r. liczba hospitalizacji z powodu HF (podanej jako rozpoznanie główne lub dodatkowe) na 100 tys. mieszkańców wyniosła 1 022, a liczba hospitalizacji z rozpoznaniem głównym wyniosła 726 na 100 tys. mieszkańców. W latach 2020-2021 nastąpił spadek wartości analizowanego wskaźnika, jednakże nie wynikało to z poprawy stanu zdrowia chorych z HF, a z ograniczonego dostępu do opieki zdrowotnej w czasie pandemii COVID-19 (ANS PTK/MZ 2024).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na niewydolność krążenia. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy zastoinowej niewydolności serca, lewokomorowej niewydolności serca oraz nieokreślonej niewydolności serca na podstawie których oszacowano koszty związane z leczeniem niewydolności serca. Przedstawione informacje wskazują, iż liczba hospitalizowanych w 2020 roku na z tytułu niewydolności serca z różnych przyczyn spadła w stosunku do roku 2019; jedną z przyczyn może być trwająca pandemia COVID-19. Ponadto, znacząco spadła średnia wartość hospitalizacji w latach 2018-2020 w stosunku do roku 2017. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej (NFZ 2024).

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu niewydolności serca (NFZ 2024).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.0	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.1	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.9	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50.0, I.50.1, I.50.9 [zł]
2023	160 305	186 953	7 755,43	52 032	29 704	104 207	1 442 067 920
2022	139 754	160 906	5 684,19	47 769	23 746	88 463	909 345 348
2021	120 186	137 160	4 378,14	44 724	19 588	72 079	597 138 893
2020	127 012	146 922	120,56	47 801	18 915	79 354	17 610 199
2019	175 680	208 684	107,28	67 972	25 844	113 904	22 284 202
2018	177 935	211 254	99,67	72 895	24 676	112 577	11 318 121

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.0	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.1	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.9	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50.0, I.50.1, I.50.9 [zł]
2017	169 675	200 599	2766,31	73 910	22 896	102 661	551 722 866

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

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

Niewydolność serca jest złożonym zespołem klinicznym spowodowanym przez strukturalne i/lub funkcjonalne nieprawidłowości serca i/lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzsercowym w spoczynku lub podczas stresu. Charakteryzuje się szeregiem objawów, takich jak duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie, którym mogą towarzyszyć podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych i zmniejszenie tolerancji wysiłku. Niewydolność serca w istotny sposób zmienia jakość życia pacjentów w podstawowych obszarach: fizycznym, poznawczo-emocjonalnym i społeczno-zawodowym. Objawy zaburzają codzienne funkcjonowanie, wymagają przyjmowania pozycji siedzącej lub leżącej, utrudniają wykonywanie codziennych obowiązków, a pacjenci odczuwają obniżony poziom energii i aktywności seksualnej. Do oceny stanu pacjenta z niewydolnością serca służy skala NYHA (z ang. *New York Heart Association*), która kategoryzuje stopień nasilenia objawów podmiotowych. Klasyfikacja ta stanowi narzędzie do oceny stadium zaawansowania choroby oraz poziomu jakości życia. Im jest ona niższa, tym wyższy poziom na skali NYHA. Nasilenie objawów podmiotowych może być lepszym prognostykiem jakości życia niż rokowanie pacjenta czy częstość hospitalizacji. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na jakość życia chorych jest obecność chorób współistniejących, które mogą pogarszać stan zdrowia pacjenta (także pośrednio, przez konieczność modyfikacji schematu leczenia; Mościcka 2015).

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

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

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

Badania przeprowadzone w Danii wskazały, iż sytuacja na rynku pracy osób ze zdiagnozowaną niewydolnością serca jest trudna, gdyż 1/3 pacjentów nie wraca na rynek pracy. Ponad 3-krotnie prawdopodobieństwo związane z powrotem do pracy zauważono u osób młodych w wieku od 18 do 30 lat w porównaniu do dorosłych w wieku od 51 do 60 lat. Według opracowań duńskich badaczy łatwiej na rynek pracy wracali mężczyźni w porównaniu do kobiet oraz osoby z wyższym wykształceniem w stosunku do osób z wykształceniem podstawowym (*CardioSmart 2016*).

Powyższe przykłady wskazują, że PNS to jednostka chorobowa w znaczący sposób ograniczająca aktywność pacjentów oraz mogąca przyczynić się do dalszych problemów zdrowotnych o podłożu somatycznym oraz psychicznym. W procesie terapeutycznym istotne jest zatem uwzględnienie jej wielokierunko-

---

wego oddziaływania na jakość życia pacjenta, wynikającego z samej choroby, jak również z charakterystyki leczenia, jej wpływu na styl życia i codzienną aktywność pacjenta oraz z obecności chorób współtowarzyszących.

## 2.9 Leczenie przewlekłej niewydolności serca

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

- leczenie choroby podstawowej, będącej przyczyną PNS,
- profilaktyka i leczenie stanów odpowiedzialnych za zaostrzenia PNS,
- zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju,
- poprawa tolerancji wysiłku,
- hamowanie progresji przebudowy lewej komory,
- zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu PNS i nagłej śmierci sercowej (*Surdacki 2023*).

### Postępowanie nefarmakologiczne

Istotnym elementem leczenia PNS jest postępowanie nefarmakologiczne. W przypadku występowania nasilonych objawów zatrzymywania sodu i wody ustroju zaleca się **ograniczenie podaży sodu** (zwykle do 2-3 g dziennie lub <2 g/d jeśli objawy się utrzymują, zwłaszcza w razie oporności na diuretyki) oraz **podaż płynów** do 1,5-2,0 l dziennie (konieczne w przypadku stężenia sodu <130 mmol/l). Rekomendowana jest także **regularna kontrola masy ciała** w celu wykrycia możliwego zatrzymywania wody w ustroju. Osobom otyłym zaleca się redukcję masy ciała, a u chorych z cechami niedożywienia dąży się do poprawienia stanu odżywienia. Pacjentom z PNS rekomenduje się **ograniczenie spożycia alkoholu** (do 10-12 g/d u kobiet i ≤20-25 g/d u mężczyzn) oraz **całkowite zaprzestanie palenia tytoniu**. W miarę możliwości chorzy z PNS powinni **unikać stosowania określonych leków**: niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz koksycybów, glikokortykosteroidów, leków antyarytmicznych klasy I (zwłaszcza Ic i Ia), soli litu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (u chorych z depresją za stosunkowo bezpieczne uważa się inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), dronedaronu (zwiększa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zaostrzenia u chorych ze skurczową PNS klasy II-IV według NYHA), niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego tj. werapamil, diltiazem (działają inotropowo-ujemnie oraz zwiększają ryzyko zaostrzenia PNS), dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego (krótkodziałające prowadzą do aktywacji współczulnej i zwiększają śmiertelność; w określonych sytuacjach można stosować blokery długodziałające),  $\alpha_1$ -blokerów, moksonidyny (zwiększa ryzyko zgonu w wyniku progresji PNS i nagłej śmierci sercowej); przeciwwskazana jest u chorych ze skurczową PNS

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

w klasie II-IV według NYHA, metforminy (można ją bezpiecznie stosować u chorych ze stabilną PNS, zwłaszcza ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i nadwagą), pochodnych tiazolidynodionu (bezwzględnie przeciwwskazane u chorych z PNS w III i IV klasie według NYHA), saksagliptyny i alogliptyny (zwiększają ryzyko zaostrzenia PNS), antracyklin (przeciwwskazane przy zmniejszonej LVEF) (*Surdacki 2023*).

Chorym z przewlekłą niewydolnością serca zaleca się **szczepienie** przeciwko pneumokokom oraz (co-roczone) przeciwko grypie. Istotna jest również regularna codzienna **aktywność fizyczna** o umiarkowanym nasileniu, a w stabilnym stanie klinicznym także, w miarę możliwości, trening fizyczny. Pacjentom z PNS rekomenduje się unikanie podróży do okolic położonych na wysokości >1500 m n.p.m. lub gorących i wilgotnych, a zalecanym środkiem transportu przy długotrwałej podróży jest samolot. Istotne jest także wczesne rozpoznawanie i **leczenie istotnej klinicznie depresji**. W przypadku występowania bezdechu sennego należy rozważyć stosowanie **CPAP** (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) (*Surdacki 2023*).

## Postępowanie farmakologiczne

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

**W leczeniu HFpEF (i HFmrEF) istotne znaczenie ma leczenie choroby podstawowej** np. ścisła kontrola ciśnienia tętniczego. Preferowane jest zastosowanie leków hipotensyjnych o udokumentowanym działaniu hamującym/cofającym przerost lewej komory (ACEI, ARB i antagonistów aldosteronu, a przy niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego także dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego, jak również  $\beta$ -blokerów [jeśli są wskazania do ich podawania] i diuretyków [leki pierwszego wyboru przy objawach przewodnienia]). Zauważalne jest jednak, że korzyści kliniczne ze standardowej farmakoterapii PNS mogą być wyższe u chorych z HFmrEF niż z HFpEF. Znalazło to odzwierciedlenie w nowszych zaleceniach, gdzie zastosowanie flozyn u chorych z HFmrEF lub HFpEF jest preferowane nad zastosowaniem ARNI, ACEI, ARB,  $\beta$ -blokerów i antagonistów aldosteronu (*Surdacki 2023*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 2.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia najnowszych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej poszukiwano dokumentów opublikowanych przez wiodące krajowe i zagraniczne towarzystwa medyczne. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opracowanych najwcześniej w 2021 roku, w którym zaprezentowano wyniki badania dla pierwszej z flozyn (empagliflozyny) zarejestrowanych w leczeniu pacjentów z HFpEF. Ze względu na wskazanie uwzględnione w niniejszym wniosku opisano wytyczne odnoszące się do podgrup chorych z odpowiednimi wartościami frakcji wyrzutowej (tj. >50%), niezależnie od zastosowanej klasyfikacji (HFpEF/HFmrEF/HFimpEF). W poniższych rozdziałach opisano zalecenia opublikowane przez:

- Asocjacja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) (*PTK 2024*);
- Grupę Roboczą ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) (*PTK-KLR-PTMR 2023*);
- Grupę Roboczą ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*PTK 2021*);
- *European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA) (ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023, ESC-HFA 2023a)*;
- *American College of Cardiology (ACC 2023, ACC 2023a)*;
- *American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA) (AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b)*;
- *konsensus ekspertów australijskich (Sindone 2022)*;
- *Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership (CaReMeUK 2022)*;
- *Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS) (CCS-CHFS 2021)*;

Data ostatniego wyszukiwania: 25.07.2024 r.

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

AHA-ACC-HFSA 2022). Zalecenia wydane przed polskie organizacje skupiają się na aktualizacji standardów postępowania krajowego o rekomendacje zawarte w wymienionych wyżej wytycznych zagranicznych (PTK 2024, PTK-KLR-PTMR 2023, PTK 2021).

Wytyczne amerykańskie i europejskie zalecają stosowanie w grupy pacjentów z HFpEF (LVEF >50%) **inhibitorów SGLT2** (ESC-HFA 2021, ESC/HFA 2023, AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b, ACC 2023). W uaktualnieniu wytycznych europejskich ESC/HFA z 2023 r. zalecono, by **inhibitory SGLT2** stosować u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: A) (ESC/HFA 2023, ESC-HFA 2023a). Również wytyczne amerykańskie ACC wskazują, że na podstawie zgromadzonych dowodów na skuteczność wszyscy pacjenci z objawową HFpEF powinni być leczeni **inhibitorami SGLT2**, o ile nie ma przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji (ACC 2023, ACC 2023a), a eksperci AHA/ACC/HFSA rekomendują stosowanie **inhibitorów SGLT2** w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b).

Zaleca się również rozważenie włączenia takich grup leków jak **MRA**, **ARB** lub **ARNI** – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej (ESC-HFA 2021, ESC/HFA 2023, AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b, ACC 2023). Podkreśla się również istotność leczenia chorób współistniejących (w tym np. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków) i eliminowania czynników ryzyka. W kontroli objawów zalecane jest stosowanie **diuretyków**.

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej. W nawiasach podano ocenę jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń/rekomendacji, natomiast systemy ich klasyfikacji zamieszczono w załączniku 11.1.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 19. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Rekomendacje
Asocjacja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), 2024 [Polska] (PTK 2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opinia, w której podsumowano aktualny stan wiedzy w zakresie identyfikacji i leczenia pacjenta z HFpEF z uwzględnieniem opublikowanych w ostatnim czasie europejskich (ESC z 2021 r. i 2023 r.) oraz amerykańskich (AHA/ACC/HFSA z 2022 r.) dokumentów, w celu ułatwienia lekarzom praktykom rozpoznanie HFpEF.</li> </ul> <p><b>HFmrEF i HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W dokumencie przytoczono zalecenia ESC 2023, zgodnie z którymi inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna i empagliflozyna) są zalecane w celu redukcji ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu sercowo-naczyniowego (I, A), a diuretyki są zalecane dla chorych z przewodnieniem w celu zmniejszenia objawów i cech niewydolności serca (I, C). Wskazano również, że zalecane jest leczenie etiologii, chorób sercowo-naczyniowych i poza sercowo-naczyniowych jest zalecane (I, C)</li> </ul>
Grupa Robocza ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR), 2023 [Polska] (PTK-KLR-PTMR 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opinia stanowiąca rozszerzenie i uszczegółowienie informacji na temat zarządzania niewydolnością serca w okresie około wypisowym, zalecane w wytycznych ESC z 2021 r. oraz wytycznych AHA/ACC/HFSA z 2022 r.</li> </ul> <p><b>HFmrEF i HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W dokumencie podkreślono, że zalecenia tych organizacji są na ogół zgodne w zakresie farmakoterapii HFREF są zgodne, jednak pojawiają się pewne istotne różnice dla pacjentów z LVEF &gt;40%.</li> <li>Dla pacjentów z HFmrEF wytyczne ESC zalecają stosowanie beta-blokerów (w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu), ACEI/ARB/ARNI, MRA i inhibitorów SGLT2, nie precyzując zaleceń dotyczących farmakoterapii mającej na celu poprawę rokowań u pacjentów z HFpEF (poza leczeniem chorób współistniejących i kontrolą czynników ryzyka).</li> <li>Nowsze wytyczne AHA/ACC/HFSA <b>zalecają stosowanie inhibitorów SGLT2 jako terapii pierwszego rzutu zarówno dla HFmrEF, jak i HFpEF, przed beta-blokerami, ACEI/ARB/ARNI, MRA</b></li> </ul>
Grupa Robocza ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2021 [Polska] (PTK 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dokument odnoszący się do wytycznych ESC z 2021 r. z perspektywy polskiego systemu opieki zdrowotnej</li> </ul> <p><b>HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eksperti PTK zaznaczyli, że w nowych wytycznych ESC nie zawarto szczegółowych rekomendacji co do terapii pacjentów z HFpEF, a podtrzymano jedynie zalecenia dotyczące wykrywania oraz terapii chorób współistniejących oraz eliminowania czynników ryzyka. Zwrócono uwagę na brak rekomendacji dotyczących stosowania empagliflozyny ze względu na podobny czas publikacji dokumentu ESC oraz wyników badania <i>EMPEROR-Preserved</i></li> </ul>
European Society of Cardiology i Heart Failure Association, 2021 [Europa] (ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne z 2021 r. prezentujące oddzielne zalecenia dla chorych w zależności od wielkości frakcji wyrzutowej: HFREF (<math>\leq</math> 40%), HFmrEF (41-49%) i HFpEF (<math>\geq</math>50%). Należy przy tym podkreślić, że brak rekomendacji dotyczących stosowania empagliflozyny w wytycznych z 2021 r. wynikał z faktu, że wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i> zostały opublikowane w podobny czasie do daty publikacji dokumentu opracowanego przez ESC/HFA. W 2023 r. opublikowano uaktualnienie wytycznych ESC/HFA z 2021 r., którego powstanie argumentowane było właśnie faktem, że ogłoszono wyniki kilku randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, które powinny zmienić postępowanie u pacjentów, zanim zostanie opracowana następna wersja pełnych wytycznych. Uaktualnienie wytycznych z 2023 r. obejmuje zmiany zaleceń dotyczących leczenia HF, które wynikają z tych nowych dowodów, przy czym pod uwagę wzięto jedynie nowe dowody, które ogłoszono do 31 marca 2023 r. Wszystkie nowe zalecenia uzupełniają zalecenia zawarte w wytycznych ESC/HFA z 2021 r. dotyczących HF, natomiast zmienione zalecenia zastępują te zawarte w wytycznych ESC/HFA z 2021 r. dotyczących HF. Poniżej przedstawiono jedynie niezmienione zalecenia <i>ESC-HFA</i></li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Rekomendacje
	<p>2021 oraz uzupełnienia lub ich zmiany przedstawione w wytycznych <i>ESC/HFA 2023 (ESC-HFA 2023a)</i>, co każdorazowo zaznaczono w nawiasie.</p> <p><b>HFpEF (LVEF <math>\geq</math>50%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do czasu publikacji dokumentu wytycznych, nie wykazano skuteczności żadnego z badanych leków u pacjentów z HFpEF. Autorzy wytycznych wskazują, że pomimo braku dowodów dla określonych terapii modyfikujących przebieg choroby, wielu pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem i/lub chorobą wieńcową jest leczonych głównymi grupami leków: ACEI, ARB, beta blokerami czy MRA. Eksperci zaznaczają, że niektóre opcje leczenia są w trakcie oceny, w tym trwają próby z inhibitorami SGLT2, które mogą mieć znaczny wpływ na przyszłość leczenia HFpEF. Zwrócono także uwagę na zarejestrowanie sakubitrylu/walsartanu i spironoaktanu przez FDA u pacjentów z frakcją wyrzutową „poniżej normy” (<i>ESC-HFA 2021</i>).</li> <li>Eksperci zarekomendowali stosowanie <b>diuretyków</b> (preferowane pętlowe) w celu kontroli objawów zastoju krążenia (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: C). Zalecane jest także aktywne wykrywanie i leczenie specyficzne dla poszczególnych etiologii, czynników ryzyka czy chorób współistniejących w tym nadciśnienia, choroby wieńcowej, amyloidozy, migotania przedsionków czy wad zastawek serca (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: C) (<i>ESC-HFA 2021</i>).</li> <li>Autorzy zaznaczają także, że chorych zdiagnozowanych w przeszłości jako HFrEF, z poprawą frakcji wyrzutowej do wartości <math>\geq</math> 50%, należy określać raczej jako pacjentów z poprawą frakcji wyrzutowej niż jako HFpEF. W tej podgrupie należy kontynuować leczenie zalecane dla HFrEF (<i>ESC-HFA 2021</i>).</li> <li>W uaktualnieniu wytycznych z 2023 r. w oparciu o wyniki prób klinicznych <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>DELIVER</i> sformułowano zalecenie: <b>inhibitor SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna)</b> jest zalecany u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa rekomendacji: I, poziom dowodów naukowych: A) (<i>ESC/HFA 2023, ESC-HFA 2023a</i>).</li> </ul>
<p><i>American College of Cardio-logy (ACC), 2023 (ACC 2023, ACC 2023a)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W dokumencie zaprezentowano praktyczne wytyczne dla lekarzy prowadzących terapię chorych na HFpEF.</li> </ul> <p><b>HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na podstawie zgromadzonych dowodów na skuteczność wszyscy pacjenci z objawową HFpEF powinni być leczeni <b>inhibitorami SGLT2</b>, o ile nie ma przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji. Dla tych, którzy nadal mają objawy pomimo leczenia inhibitorami SGLT2, szczególnie pacjentów z nadciśnieniem, LVEF poniżej normy, podwyższonym poziomem peptydów natriuretycznych lub niedawną hospitalizacją z powodu niewydolności serca, zaleca się dodanie ARNI lub zastąpienie ARB/ACE inhibitora przez ARNI. Dla pacjentów bez zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (eGFR <math>&lt;</math>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) może być również odpowiedni schemat trójlekowy z dalszym dodaniem MRA, pod warunkiem, że istnieje możliwość starannego monitorowania laboratoryjnego. Należy rozważyć odstawienie beta blokerów u pacjentów bez jednoznacznych wskazań, z zastąpieniem ich alternatywami opartymi na dowodach (np. ARNI i MRA) w leczeniu nadciśnienia. Biorąc pod uwagę potencjalną wrażliwość na objętość pacjentów z HFpEF, można rozważyć zmniejszenie dawki diuretyków pętlowych po wprowadzeniu inhibitorów SGLT2, ARNI i MRA (zarówno osobno, jak i w połączeniu), aby zapobiec nadmiernemu odwodnieniu, hipotensji lub pogorszeniu funkcji nerek. Optymalizacja terapii diuretykami pętlowymi może być dodatkowo kierowana poprzez ambulatoryjne monitorowanie hemodynamiczne u wybranych pacjentów z nawracającą hospitalizacją z powodu niewydolności serca i trwającymi objawami niewydolności serca pomimo optymalizacji farmakoterapii.</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Rekomendacje
<p>American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA), 2022 [USA] (AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W dokumencie wyróżniono odrębne zalecenia dla chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF; LVEF <math>\leq</math> 40%), pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF; LVEF 41-49%), z poprawą frakcji wyrzutowej (HFimpEF; kategoria ta obejmuje chorych, wcześniej sklasyfikowanych jako HFrEF, u których w kolejnych badaniach LVEF wzrosło do poziomu <math>&gt;</math>40%) i z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF; LVEF <math>\geq</math>50%).</li> </ul> <p><b>HFimpEF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autorzy wytycznych wskazują, że u większości chorych z HFrEF, nawet po poprawie LVEF do poziomu <math>&gt;</math>40% nie dochodzi do pełnej normalizacji funkcji i budowy lewej komory, a objawy i zaburzenia laboratoryjne mogą nie ustępować lub nawracać. U pacjentów z poprawą frakcji wyrzutowej, w tym bezobjawowych, leczenie zalecane w HFrEF powinno być kontynuowane w celu zapobiegania nawrotu niewydolności serca i dysfunkcji lewej komory (CoR 1, LoE B-R).</li> </ul> <p><b>HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z HFpEF stanowią heterogenną grupę, do czego przyczynia się częste współwystępowanie takich schorzeń jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek czy choroba spichrzeniowa serca, a badania kliniczne różnie definiowały próg LVEF, na podstawie którego kwalifikowano chorych do tej grupy. W celu kontroli objawów zalecane jest stosowanie <b>diuretyków</b> (CoR: 1), a dodatkowo zwraca się uwagę na identyfikację i leczenie chorób współistniejących.</li> <li>U chorych z HFpEF i nadciśnieniem tętniczym zaleca się leczenie ukierunkowane na unormowanie ciśnienia zgodnie z odpowiednimi wytycznymi praktyki klinicznej (CoR 1, LoE C-LD). Rekomenduje się także stosowanie <b>inhibitorów SGLT2</b> w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (CoR 2a, LoE: B-R). Terapia migotania przedsionków może być skuteczna w kontroli objawów niewydolności serca (CoR: 2a, LoE C-EO). U wybranych pacjentów (szczególnie u tych z niższymi wartościami LVEF), w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji można rozważyć stosowanie <b>MRA, ARB</b> lub <b>ARNI</b> (CoR: 2b, LoE: B-R). Z kolei stosowanie nitratów i inhibitorów fosfo-5-diesterazy jest nieskuteczne w zwiększaniu aktywności i jakości życia pacjentów z HFpEF (CoR: 3 – brak skuteczności, LoE: B-R).</li> </ul>
<p>Konsensus ekspertów australijskich, 2022 [Australia] (<i>Sindone 2022</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W publikacji <i>Sindone 2022</i> przedstawiono konsensus ekspertów australijskich (grupy roboczej, w skład której wchodziło 10 klinicystów z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu niewydolności serca [HF], wybranych przez <i>Evidence to Practice</i>, grupę akademików związanych z <i>South Australian Health and Medical Research Institute</i> oraz <i>Uniwersytetem Monasha</i>). Dokument ten został opracowany w celu przedstawienia nowych zaleceń dot. farmakologicznych metod zapobiegania i leczenia HF w oparciu o badania, których wyniki opublikowane po ukazaniu się zaleceń opracowanych pod auspicjum <i>National Heart Foundation of Australia</i> (NHFA) i <i>Cardiac Society of Australia and New Zealand</i> (CSANZ) w 2018 r. W tym celu przeprowadzono przegląd, w którym poszukiwano wyników badań RCT, jak również analiz post-hoc oraz przeglądów systematycznych z metaanalizami oceniających skuteczność i bezpieczeństwo farmakologicznych metod zapobiegania i leczenia niewydolności serca opublikowanych w okresie od 2018 r. do stycznia 2022 r. W publikacji <i>Sindone 2022</i> w porównaniu do wytycznych NHFA i CSANZ z 2018 r.: utrzymano rekomendację dot. zastosowania ACEI, ARNI lub ARB w populacji pacjentów z HFmrEF (na podstawie opublikowanych analiz w podgrupach i analiz post-hoc) oraz dodano zalecenie dot. leczenia empagliflozyną w tej grupie pacjentów. Jak podkreślono, populacja chorych z HFpEF nie była wyróżniania w zaleceniach z 2018 r., a jedyną obecnie rekomendowaną terapią dla tych pacjentów jest empagliflozyna. Zastosowanie empagliflozyny w populacjach chorych z HFmrEF i HFpEF (w obu przypadkach silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji wg GRADE) rekomenduje się w oparciu o wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>, w którym wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (I-rzędowy punkt końcowy).</li> </ul> <p><b>HFpEF (LVEF <math>\geq</math> 50%)</b></p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W celu zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFpEF powinno być rozważone zastosowanie <b>inhibitora SGLT2 – empagliflozyny</b> [silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji; jakość dowodów: średnia].</li> </ul>
<i>Cardio-Renal-Metabolic Partnership, 2022</i> [Wielka Brytania] ( <i>CaReMeUK 2022</i> )	<p><b>HFpEF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecana jest terapia chorób współistniejących tj. nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca i cukrzyca. W dokumencie zaznaczono, że <b>empagliflozyna</b> jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej i w chwili tworzenia wytycznych trwa ocena technologii przed NICE w zakresie leczenia pacjentów z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową.</li> </ul>
<i>Canadian Cardiovascular Society i Canadian Heart Failure Society, 2021</i> [Kanada] ( <i>CCS-CHFS 2021</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>W dokumencie skupiono się na wynikach nowych badań klinicznych w terapii niewydolności serca.</li> <li>Odnosnie pacjentów z HFpEF opisano obiecujące wyniki próby sakubitrylu/walsartanu w tej podgrupie chorych, jednak nie wydano jednoznacznej rekomendacji ze względu na nieistotne różnice dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz heterogeniczność wyników. Autorzy wytycznych zwrócili również uwagę na trwające w momencie powstawania dokumentu badania kliniczne, m. in. nad zastosowaniem flozyn u pacjentów z NS z zachowaną frakcją wyrzutową</li> </ul>

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 2.9.2 Finansowanie leczenia PNS w Polsce

Wszystkie leki zalecane jako postępowanie standardowe u chorych na HFpEF są objęte finansowaniem tj. substancje czynne z grup: ACEi, ARB i  $\beta$ -blokerów, jedna substancja czynna z grupy MRA (tj. spironolakton) i diuretyki pętlowe. Wspomniany spironolakton objęty jest finansowaniem w zakresie wskazań rejestracyjnych – leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca [III-IV NYHA] jako uzupełnienie standardowego leczenia) (produkt leczniczy Finospir).

Finasowaniem w leczeniu PNS objęte są również inhibitory SGLT2, empagliflozyna i dapagliflozyna, we wskazaniach refundacyjnych u dorosłych pacjentów z LVEF  $\leq 50\%$  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 (z frakcją wyrzutową z LVEF  $\leq 40\%$ ) lub pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%).

Finasowaniem ze środków publicznych w leczeniu PNS nie jest objęty zalecany wytycznymi klinicznymi jako terapia standardowa lek złożony sakubitryl/walsartan (ARNi; *AHA-ACC-HFSA 2022*).

W poniższej tabeli podsumowano grupy limitowe oraz substancje czynne uwzględnione w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (*MZ 17/06/2024*). Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w wyżej wymienionych grupach limitowych w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych – informacje te zawarto w załączniku.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 20. Finansowanie leczenia PNS w Polsce.

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

**Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	karwedilol	udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	ryczałt
38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton	spironolakton	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
37.0, Leki moczopędne-pętlowe	furosemid	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe- flozyny	dapagliflozyna empagliflozyna	przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF≤50% 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 (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%)	30%

#### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne

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

Należy zaznaczyć, że populacja chorych z HFpEF różni się zasadniczo od pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Częściej są to pacjenci starsi i obciążeni takimi schorzeniami współistniejącymi jak migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek i inne choroby spoza układu sercowo-naczyniowego. Często współistnieje także otyłość oraz cukrzyca typu II. Choroby te uważa się za częsty czynnik wywołujący dekompensacji niewydolności serca i są przyczyną zwiększonej śmiertelności, przez co najczęściej wymagają wdrożenia intensywnego postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego (*CCA 2017, ESC-HFA 2021, Pieske 2019, Pandey 2020*).

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

Korzystny wpływ empagliflozyny na główne cele leczenia niewydolności serca potwierdzono w całej populacji pacjentów, jednak w chwili obecnej produkt leczniczy Jardiance jest objęty refundacją w leczeniu

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $\leq$  40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistami receptora mineralokortykoidów oraz z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 41-50%) pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (MZ 17/06/2024). Objawowi chorzy z niewydolnością serca, ale frakcją wyrzutową  $>$ 50% nie mają dostępu do refundowanych flozyn, mogących wpływać na zapobieganie hospitalizacjom z powodu HF, zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz poprawę jakości życia.

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



## 4 Wybór populacji docelowej

Chorych z przewlekłą niewydolnością zgodnie z aktualnymi europejskimi wytycznymi można podzielić na podgrupy wyróżnione ze względu na wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca: obniżoną – HFrEF (LVEF  $\leq$ 40%), łagodnie obniżoną – HFmrEF (LVEF 41-49%) oraz zachowaną – HFpEF (LVEF  $\geq$ 50%). Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Jardiance obejmuje wszystkich chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca (*ChPL Jardiance 2023*), przy czym w warunkach polskich lek ten jest obecnie refundowany w części populacji ujętej wskazaniem rejestracyjnym tj. populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA:

- u chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF  $\leq$ 40%) pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów lub
- u chorych z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 41-50%) pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (*MZ 17/06/2024*).

Populację refundacyjną wniosku stanowią dorośli z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 50%) 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 diuretykach.

Przedstawione definicje populacji docelowej zakładają poszerzenie populacji objętej refundacją produktu leczniczego Jardiance o subpopulację chorych, obecnie nieobjętych refundacją tj. chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) tj. z LVEF $>$ 50%.

## 5 Liczebność populacji docelowej

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej, przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji w oparciu o dane dotyczące chorobowości z 2018 roku (MZ 2021) oraz parametry epidemiologiczne zawarte w odnalezionych źródłach. Etapy oraz szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonego oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; na podstawie danych dot. chorobowości z 2018 r (MZ 2021).

Lp.	Parametr	Odsetek	Liczba chorych	Założenie/źródło
1	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
53	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
54	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
55	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
56	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
57	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
58	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
59	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
61	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
62	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
63	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
67	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
68	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
69	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
70	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
71	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
72	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
73	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
74	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
75	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
76	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
77	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
78	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
79	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
81	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
82	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
83	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
84	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
85	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
86	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
87	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
88	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
89	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
90	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
91	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
92	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
93	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
94	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
95	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
96	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
97	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
98	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
99	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
100	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 6 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową (*ChPL Jardiance 2023*).

27 stycznia 2022 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną decyzję o rozszerzeniu wskazania do stosowania produktu leczniczego Jardiance do pacjentów z niewydolnością serca niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej (wcześniejsze wskazanie obejmowało jedynie pacjentów z HFrEF; *CHMP Jardiance 2022*). 3 marca 2022 r. Komisja Europejska zatwierdziła rozszerzenie wskazań rejestracyjnych dla leku Jardiance do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca (*KE Jardiance 2022*). 24 lutego 2022 r. empagliflozyna uzyskała analogiczną rejestrację w Stanach Zjednoczonych (*FDA Jardiance 2022*).

## 6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jardiance z dnia 7 grudnia 2023 r. (*ChPL Jardiance 2023*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<u>Jardiance 10 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 <u>Jardiance 25 mg tabletki powlekane</u> EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	7 grudnia 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)	
Kod ATC	A10BK03	
Dostępne preparaty	Jardiance 10 mg tabletki powlekane Jardiance 25 mg tabletki powlekane	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	
	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesącza kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperглиkemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperглиkemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych</p>	

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- $\beta$ , ang. *Homeostasis Model Assessment* –  $\beta$ ). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozeria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

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

### **Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

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

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

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęło było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [<sup>14</sup>C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmieniony lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmieniony lek macierzysty.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek*

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30-< 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

##### *Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby*

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

##### *Wskaźnik masy ciała*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m<sup>2</sup>, w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Płeć*

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

##### *Rasa*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m<sup>2</sup> niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.

## Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>W pediatrycznym badaniu fazy 3 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmianę wartości HbA1c względem punktu początkowego) empagliflozyny w dawce 10 mg z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowana zależność między ekspozycją a odpowiedzią była ogółem porównywalna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Doustne podawanie empagliflozyny prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów.</p> <p>Obserwowana średnia geometryczna stężeń minimalnych i średnia geometryczna stężeń w stanie stacjonarnym 1,5 godziny po podaniu wynosiły 26,6 nmol/l i 308 nmol/l w przypadku stosowania 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 67,0 nmol/l i 525 nmol/l w przypadku stosowania 25 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,</li> <li>▪ w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p><b>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</b></p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><u>Wszystkie wskazania</u></p> <p>Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Upośledzenie czynności nerek</u></p> <p>Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <math>&lt; 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

	<p>U pacjentów z eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dlatego, w przypadku spadku eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego.</p> <p><i>Upośledzenie czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. U pacjentów tolerujących empagliflozynę w dawce 10 mg raz na dobę i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Dane dotyczące dzieci z eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny w leczeniu niewydolności serca lub w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><u>Informacje ogólne</u></p> <p>Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1</p> <p><u>Kwasica ketonowa</u></p> <p>U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów.</p> <p>Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych- ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

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

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

#### Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.

Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

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

#### Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

#### Powikłane zakażenia dróg moczowych

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

#### Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

#### Uszkodzenie wątroby

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

#### Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

#### Przewlekła choroba nerek

Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

#### Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

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

#### Laboratoryjna analiza moczu

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.</p>
	<p><u>Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)</u></p>
	<p>Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.</p>
	<p><u>Laktoza</u></p>
	<p>Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
	<p><u>Sód</u></p>
	<p>Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
	<p>Nie określono.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Jardiance nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu (MZ 17/06/2024).

Produkt leczniczy Jardiance jest refundowany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z  $LVEF \leq 50\%$  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 (z frakcją wyrzutową z  $LVEF \leq 40\%$ ) lub
- pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z  $LVEF 41-50\%$ ) (MZ 17/06/2024).

## 7 Rekomendacje agencji HTA

### 7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Jardiance był dotychczas oceniany przez AOTMiT w 2023 r. 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) (zlecenie MZ nr. 146/2022), a więc obejmującym także populację ujętą w niniejszym wniosku.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance w całym zakresie wnioskowanego wskazania, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej, wydawanego za odpłatnością ryczałtową 30%, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Szczegółowo dokumenty te omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje AOTMiT dotyczące refundacji produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

Dokumenty dotyczące zlecenia MZ 146/2022	Stanowisko/ Rekomendacja	Uzasadnienie
Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 44/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 r. (AOTMiT SRP Jardiance 44/2023)	<p><u>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&gt;40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP &gt;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.</u></p>	<p>Główne argumenty decyzji: udowodniona skuteczność kliniczna leku Jardiance (empagliflozyna). 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. Przewidywany wzrost docelowej populacji może być niedoszacowany, a co za tym idzie może to prowadzić do znacznego wzrostu obciążeń dla płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada stoi na stanowisku, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne pod warunkiem znaczącego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 44/2023 z dnia 18 kwietnia 2023 r. (AOTMiT REK Jardiance 44/2023)	<p><u>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, Dostupne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF &gt;40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP &gt;300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory) i <u>wydawanie leku w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny</u></u></p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenionej na podstawie wyników 1 RCT – EMPEROR-Preserved. W obadaniu nie odnotowano IS wpływu Jardiance względem PLC w odniesieniu do: zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej. Odnotowano różnice IS względem PLC w odniesieniu do hospitalizacji z przyczyny niewydolności serca, oceny nasilenia objawów przy użyciu kwestionariusza KCCQ-CSS w 52 tygodniowym okresie RB = 1,09 NNT = 24. 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>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Dokumenty dotyczące zlecenia MZ 146/2022	Stanowisko/ Rekomendacja	Uzasadnienie
	<p><u>poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</u></p>	<p>Należy zwrócić uwagę, że populacja osób LVEF &gt;40% z ww. poziomem pro-BNP &gt;300 pg/ml stanowiła 100% w badaniu klinicznym. Ok. 1/3 badanych stanowiły osoby z LVEF &gt;60%, 1/3 – osoby z LVEF między 50 a 60%.</p> <p>od uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [utajnione]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS oraz [utajnione] z RSS. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo opłacalności terapii EMPA+SoC w porównaniu z SoC na poziomie [utajnione] %.</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 poziomie [utajnione] 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 (flozyn) 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>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 7.2 Rekomendacje zagraniczne

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 26.07.2024 r.

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych: HAS (*HAS 2022*), NCPE (*NCPE 2022*), NICE (*NICE 2023*), PBAC (przy czym rekomendacja ta początkowo była negatywna; *PBAC 2022*), SMC (*SMC 2023*), 1 rekomendację mieszaną tj. pozytywną dla 3 z 4 wyróżnionych subpopulacji pacjentów wydaną przez IQWiG (*IQWiG 2022*) oraz 1 rekomendację warunkową opublikowaną przez CADTH (*CADTH 2022*).

Wyniki wyszukiwania podsumowano w tabeli poniżej, a odnalezione rekomendacje zaprezentowano w kolejności chronologicznej.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Rozpatrywane wskazanie
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	01.11.2023 r.	pozytywna	Wskazanie: w leczeniu PNS z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową ( <i>NICE 2023</i> ).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Rozpatrywane wskazanie
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	07.04.2023 r.	pozytywna	Wskazanie: w leczeniu PNS z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF >40%) (SMC 2023)
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	02.12.2022 r. (data ukończenia szybkiego przeglądu)	pozytywna	Wskazanie: w leczeniu pacjentów z objawową PNS z LVEF >40% (NCPE 2022).
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	01.11.2022 r.	pozytywna, warunkowa	Wskazanie: w leczeniu pacjentów z PNS bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej (CADTH 2022).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	11.2022 r.	negatywna	Wskazanie: w leczeniu pacjentów z objawową PNS z LVEF >40% (PBAC 2022).
		12.2022 r.	pozytywna	
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	29.06.2022 r.	pozytywna	Wskazanie: Subpopulacje chorych z PNS z LVEF >40%: – bez przewlekłej choroby nerek i bez cukrzycy typu II, – z przewlekłą chorobą nerek i z cukrzycą typu II, z przewlekłą chorobą nerek i bez cukrzycy typu II (IQWiG 2022).
			negatywna	Wskazanie: Subpopulacja chorych z PNS z LVEF >40%: z cukrzycą typu II i bez przewlekłej choroby nerek (zastosowaną w badaniu terapię chorób współistniejących i objawów towarzyszących uznano za nieoptymalną; IQWiG 2022).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	03.06.2022 r.	pozytywna	Wskazanie: w leczeniu pacjentów z objawową PNS z LVEF >40%- zezwolenie na wcześniejszy dostęp do terapii (HAS 2022).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	-	-	Wydanie rekomendacji wstrzymane z uwagi na opublikowanie rekomendacji przez NICE (AWMSG 2023).
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

Brytyjska agencja NICE wydała 01.11.2023 r. pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Jardiance stosowanego jako opcja leczenia PNS z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że dane z badania klinicznego wskazują, że empagliflozyna stosowana w połączeniu z standardową terapią zmniejsza łączne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do placebo stosowanego

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

w połączeniu z standardową terapią. Nie ma bezpośrednich dowodów z badań klinicznych porównujących empagliflozynę z dapagliflozyną, a badania dla empagliflozyny i dapagliflozyny różnią się, między innymi, populacjami objętymi badaniami oraz definicjami punktów końcowych. Po dopasowaniu porównania pośredniego pod względem tych różnic uzyskane wyniki wskazują, że obie terapie mają podobną skuteczność kliniczną i podobny wpływ na jakość życia. W porównaniu kosztów terapii wykazano, że koszt leczenia empagliflozyną jest zbliżony do dapagliflozyny. Leczenie empagliflozyną powinno być rozpoczynane na zalecenie specjalisty od niewydolności serca (NICE 2023). Wydanie rekomendacji przez walijską agencję HTA zostało wstrzymane z uwagi na opublikowanie rekomendacji przez NICE (AWMSG 2023).

Eksperti szkockiego SMC wydali 07.04.2023 r. rekomendację pozytywną dla stosowania leku Jardiance u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF >40%). Jak uzasadniono, w badaniu *EMPEROR-Preserved* wykazano, że dodanie empagliflozyny do standardowej terapii znamienne wydłużyło czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (SMC 2023).

Po przeprowadzaniu szybkiego przeglądu dowodów naukowych (*rapid review*) eksperci irlandzkiej agencji HTA NCPE wskazali, że pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca rozważenie refundacji empagliflozyny w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z LVEF >40%. Jak podano na portalu NCPE refundacja leku w tym wskazaniu rozpoczęła się we wrześniu 2023 r. (NCPE 2022).

W dniu 01.11.2022 r. eksperci kanadyjskiego CADTH wydali rekomendację, w której zaleca, aby produkt leczniczy Jardiance był refundowany jako uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, jeśli spełnione są określone warunki opisane w tabeli poniżej (CADTH 2022).

Tabela 25. Warunki refundacji określone dla leku Jardiance stosowanego w terapii przewlekłej niewydolności serca określone przez CADTH (CADTH 2022).

Warunek refundacji	Uzasadnienie	Wskazówki dotyczące wdrożenia warunku
<b>Rozpoczęcie terapii</b>		
1. Pacjenci muszą mieć $\geq 18$ lat i więcej i mieć zdiagnozowaną PNS, niezależnie od LVEF.	W obu badaniach <i>EMPEROR</i> pacjenci mieli co najmniej 18 lat i zostali zdiagnozowani z przewlekłą niewydolnością serca co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badań. W badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> uczestniczyli pacjenci z LVEF $\leq 40\%$ , natomiast w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> pacjenci mieli LVEF $>40\%$ . Tak sformułowany warunek jest zgodny z wskazaniem rejestracyjnym określonym przez Kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia dotyczącym stosowania empagliflozyny w leczeniu niewydolności serca.	—

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Warunek refundacji	Uzasadnienie	Wskazówki dotyczące wdrożenia warunku
2. Pacjenci muszą być sklasyfikowani jako funkcjonalna klasa NYHA II lub III.	Skuteczność empagliflozyny w leczeniu PNS została udowodniona głównie u pacjentów z HF klasyfikowanych jako NYHA II lub III. Oba badania <i>EMPEROR</i> wykluczyły pacjentów klasyfikowanych jako NYHA I, a bardzo mało pacjentów klasyfikowanych jako NYHA IV (0,3% do 0,6%).	—
<b>Przepisywanie leku</b>		
3. Empagliflozyna powinna być przepisywana jako uzupełnienie standardowej terapii.	Tak sformułowany warunek jest zgodny z wskazaniem rejestracyjnym określonym przez Kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia dotyczącym stosowania empagliflozyny.	—
<b>Cena leku</b>		
4. Cena empagliflozyna powinna być negocjowana tak, aby nie przekroczyć kosztów programowych leczenia dapagliflozyną w PNS.	Eksperti CADTH zauważyli, że empagliflozyna jest opłacalna przy przedstawionej cenie w populacji HFpEF, ale nie w populacji HFrEF. W populacji HFrEF brakuje wystarczających dowodów, aby uzasadnić premię cenową za empagliflozynę w porównaniu do dapagliflozyny.	—
5. Należy rozważyć możliwość wdrożenia empagliflozyny wraz z standardową terapią.	Przy przedstawionej cenie empagliflozyny, wpływ na budżet związany z refundacją empagliflozyny szacowany jest na ponad 40 milionów dolarów w roku 2 i roku 3. Przy przedstawionej cenie, należy adresować zakres niepewności dotyczący wpływu na budżet, aby zapewnić możliwość wdrożenia, biorąc pod uwagę różnicę pomiędzy oszacowaniem sponsora a oszacowaniami CADTH.	—

W listopadzie 2022 r. eksperci australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* nie zalecili finansowania empagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z LVEF >40%. Uznano, że istnieje duża, niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie skutecznego leczenia pacjentów z tą chorobą, a empagliflozyna dodana do standardowej terapii zapewniła istotną statystycznie poprawę skuteczności w porównaniu do samej standardowej terapii w proponowanej populacji. Jednak redukcja hospitalizacji z powodu niewydolności serca była umiarkowana, a niepewność co do korzyści związanych z obniżeniem śmiertelności pozostawała znaczna. Dodatkowo eksperci PBAC zauważyli, że model ekonomiczny nie uwzględniał w wystarczającym stopniu postępującego przebiegu choroby. PBAC uznał, że konieczne jest obniżenie ceny, aby osiągnąć niższy inkrementalny wskaźnik opłacalności (ICER), który odzwierciedlałby umiarkowane korzyści kliniczne wykazane w badaniach klinicznych oraz niepewną, ekstrapolowaną korzyść. PBAC uznał, że konieczne byłoby wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) ze względu na wysokie ryzyko stosowania empagliflozyny poza proponowanym ograniczeniem. W odpowiedzi na tą rekomendację w grudniu 2022 r. Wnioskodawca zaproponował obniżenie ceny leku oraz przedłożył nowe oszacowanie ekonomiczne, uwzględniające RSS. W efekcie PBAC zalecił rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla empagliflozyny o leczenia PNS u pacjentów z LVEF >40% (PBAC 2022).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W dniu 29.06.2022 r. eksperci niemieckiej agencji IQWiG opublikowali dokument, w którym oceniono zastosowanie produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z łagodnie obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową (tj. LVEF >40%) jako leczenia dodanego do optymalnej terapii standardowej, obejmującej leczenie specyficzne dla chorób i stanów współistniejących u danego pacjenta, np. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa, cukrzyca, hipercholesterolemia i objawy towarzyszące. Terapię oceniano na podstawie wyników badania *EMPEROR-Preserved*, ze względu na niejednorodną odnośnie chorób współistniejących populację zdecydowano o wyróżnieniu 4 supopulacji na podstawie współistnienia cukrzycy typu II oraz przewlekłej choroby nerek. Wskazano, że właściwa optymalna terapia została wdrożona tylko u chorych bez współistniejącej cukrzycy i przewlekłej choroby nerek. U pacjentów z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek z/bez cukrzycy istnieją wątpliwości co do wdrożonej terapii ze względu na brak zastosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek. W przypadku subpopulacji z obecną cukrzycą, lecz bez przewlekłej choroby nerek uznano, że nie wdrożono optymalnej terapii i przez to nie można było wykazać dodatkowej korzyści w tej populacji. Pomimo tych ograniczeń i braku informacji co do wielkości poszczególnych wyróżnionych subpopulacji, uznano za zasadne, by do oceny korzyści z leczenia wykorzystano wyniki dla całej populacji badania *EMPEROR-Preserved*. Wskazano, że ze względu na patogenezę przewlekłej choroby nerek można zakładać, że populacje pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek pokrywają się w dużym stopniu. Oznacza to, że subpopulacja, w której nie wdrożono odpowiedniej terapii porównawczej, stanowi najprawdopodobniej stosunkowo niewielki odsetek całej populacji badania. Założenie to znalazło potwierdzenie w analizach podgrup dla pacjentów z i bez cukrzycy oraz dla pacjentów z i bez przewlekłej choroby nerek - wykazano tam wystarczająco spójne efekty w porównaniu z całą populacją. Dodatkowo stwierdzono, że dostępne analizy dla oceny bezpieczeństwa nie obejmowały całego okresu obserwacji badania, co wprowadziło dodatkową niepewność (*IQWiG 2022*).

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Dodatkowej korzyści nie wykazano w czwartej z wyróżnionych subpopulacji – u chorych z cukrzycą typu II i bez przewlekłej choroby nerek (*IQWiG 2022*). 15 września 2022 r. *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) wydało decyzję o finansowaniu leku Jardiance w populacji pacjentów z HFpEF (LVEF >50%) oraz HFmrEF (LVEF >40 do 49%) (*G-BA 2022*).

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

- schorzenie to jest ciężkie i upośledzające oraz często stanowi przyczynę hospitalizacji i zgonów,
- dostępne terapie wykazują jedynie ograniczoną skuteczność, a poziom wiarygodności aktualnych zaleceń jest niski,
- choroba jest poważna i powodujące inwalidztwo, brak jest odpowiedniego leczenia, przez co nie można odroczyć wdrożenia terapii,
- produkt leczniczy Jardiance jest innowacyjny, ponieważ reprezentuje nową metodę leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z LVEF >40%, przynoszącą istotną zmianę pacjentom w zakresie leczenia pod względem skuteczności. Lek ma właściwy plan rozwoju i zaspokaja istniejącą potrzebę medyczną (*HAS 2022*).

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

## 8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA 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 diuretykach. Zastosowanie empagliflozyny jest obecnie preferowane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ESC/HFA 2023, ESC-HFA 2023a, AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b) i wszyscy pacjenci z objawową HFpEF powinni być leczeni flozynami, o ile nie ma przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji (ACC 2023, ACC 2023a).

**Produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), zatem alternatywnym postępowaniem będzie kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo (stosowanego w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).**

Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie u chorych z HFpEF (LVEF  $\geq$ 50%) podkreślają konieczność optymalnej terapii chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka. W kontroli objawów u chorych z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków (ESC-HFA 2021, AHA-ACC-HFSA 2022). Tak określone postępowanie znajduje również odzwierciedlenie w populacji badania *EMPEROR-Preserved*, gdzie znaczna większość (> 90%) pacjentów chorowała również na nadciśnienie tętnicze, u ok. połowy współistniało migotanie przedsionków, a u prawie 50% cukrzyca. W związku z chorobami współistniejącymi zdecydowana większość pacjentów przyjmowała odpowiednie leki, spośród których najczęściej stosowane były beta blokery (>85% pacjentów w obu grupach), inhibitory układu renina-angiotensyna (ACEi/ARB) z/bez inhibitora neprylizyny

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



(>80% chorych w obu grupach) oraz statyny (prawie 70% chorych w obu grupach; *Anker 2021*). Szczegółowe dane dotyczące leczenia otrzymywanego przez chorych w badaniu *EMPEROR-Preserved* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Leczenie stosowane przez pacjentów badania *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

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

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

Ponieważ w przypadku chorych na HFpEF niewydolność serca jest konsekwencją chorób współistniejących, które wymagają specyficznego leczenia, w ramach ogólnie pojętego SoC (obejmującego także leczenie chorób współistniejących) niewielka część chorych może stosować iwabradynę, której nie będzie zastępował produkt Jardiance (Jardiance będzie dodany do tej terapii). Lek ten jest finansowany ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 31.1. Inne leki kardiologiczne – iwabradyna, w zakresie wskazań: przewlekła niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Terapia iwabradyną nie jest jednak przedstawiana w nowszych wytycznych klinicznych jako rekomendowana dla ocenianych populacji. Przykładowo wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) i *Heart Failure Association* (HFA) wskazują, że brak jest odpowiednich danych, by zalecić stosowanie iwabradyny w leczeniu HFmrEF (*ESC-HFA 2021*), a wytyczne *AHA/ACC/HFSA* wymieniają ją jedynie jako postępowanie zalecane u części pacjentów z HFrEF. Z kolei wytyczne *ACC* wskazują, że, jak wykazano w badaniu

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

*EDIFY* leczenie iwabradyną u chorych na HFpEF wiązało się zmniejszoną zdolnością do ćwiczeń aerobowych i nie poprawiało wyników klinicznych (*ACC 2023*). Z tego względu iwabradyna nie została uwzględniona w opisie zawartym w rozdziale 2.10 (2.10 Finansowanie leczenia PNS w Polsce), w którym przedstawiono „wszystkie leki zalecane jako postępowanie standardowe”. W następstwie tego nie jest też wymieniona w rozdziałach 11.1 i 11.2 niniejszej analizy.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 9 Dobór punktów końcowych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 10 Zakres analiz

### 10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

Tabela 28. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF &gt;50%*) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.</p> <p>Do przeglądu włączano także badania, w których populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF &gt;40% lub &gt;45%, pod warunkiem wyodrębnienia wyników dla podgrupy z LVEF &gt;50%*.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &lt; 18 r.ż.</li> <li>• przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≤40%)</li> <li>• przewlekła niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 40%–50%)</li> <li>• ostra (<i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca</li> <li>• niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I)</li> <li>• obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	Empagliflozyna (EMPA), stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>empagliflozyna w dawce 25 mg</li> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie EMPA</li> <li>stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	Kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC</li> <li>stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca);</li> <li>hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem);</li> <li>pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów;</li> <li>jakość życia i objawy choroby;</li> <li>pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR;</li> <li>nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym;</li> <li>złożone punkty końcowe obejmujące <math>\geq 1</math> z w/w wyników;</li> <li>składowe złożonych punktów końcowych</li> <li>zmiany ciśnienia tętniczego krwi, częstotliwości rytmu serca i inne raportowane parametry surogatowe, podlegające ocenie w praktyce klinicznej;</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)</li> <li>obniżenie wartości eGFR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż <math>\geq 1</math> z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia<sup>^</sup></li> <li>farmakokinetyka lub farmakodynamika leku</li> <li>biomarkery o nieustalonym znaczeniu klinicznym (nie oceniane u pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> <li>o badania kliniczne z randomizacją i właściwą grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);</li> <li>o badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów).</li> </ul> </li> <li>Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań opublikowanych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne (przeglądy badań, opracowania pogładowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań)</li> <li>badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe</li> <li>analizy ekonomiczne nieoparte na nieopublikowanych odrębnie pierwotnych danych klinicznych, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
----------	--------------------	----------------------

- badania, których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu

- \* jako bardzo zbliżoną dopuszczano również populację lub podgrupę z LVEF  $\geq 50\%$  (w przypadku braku wyodrębnienia podgrupy z LVEF  $>50\%$  w danym badaniu);
- ^ Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłącznie te badania, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia). Analogiczne założenia metodyki przeglądu systematycznego zostało uprzednio zaakceptowane przez AOTMiT w analizach klinicznych przedstawionych dla produktu leczniczego Jardiance oraz konkurencyjnego inhibitora SGLT2i w innych wskazaniach związanych z leczeniem niewydolności serca (AWA Jardiance 2021, AWA Jardiance 2023, AWA Forxiga 2020, AWA Forxiga 2023).

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

## 10.2 Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

## 11 Załączniki

### 11.1 Klasyfikacja siły zaleceń i informacje o finansowaniu oraz potencjalnym konflikcie interesów w odnalezionych wytycznych klinicznych

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Klasyfikacja siły zaleceń	Informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych	Informacje o potencjalnym konflikcie interesów
Asocjacja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), 2024 [Polska] (PTK 2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o zastosowanej klasyfikacji zaleceń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamieszczono informację o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>
Grupa Robocza ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR), 2023 [Polska] (PTK-KLR-PTMR 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o zastosowanej klasyfikacji zaleceń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamieszczono informację, że publikacja nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamieszczono informację, że autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</li> </ul>
Grupa Robocza ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2021 [Polska] (PTK 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o zastosowanej klasyfikacji zaleceń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamieszczono informację o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>
European Society of Cardiology i Heart Failure Association, 2021 [Europa] (ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023)	<p>Klasa rekomendacji (z ang. <i>Classes of redommendations</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I – dowody naukowe i/lub powszechna zgoda co do skuteczności, użyteczności, korzyści wynikających z danej interwencji – interwencja rekomendowana/wskazana</li> <li>II – niejednoznaczne dowody naukowe i/lub różnice w opiniach ekspertów co do użyteczności, skuteczności danej interwencji</li> <li>Ila – dowody naukowe/opinie ekspertów wskazują na użyteczność, skuteczność danej interwencji – interwencja powinna być rozważona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamieszczono informację o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Klasyfikacja siły zaleceń	Informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych	Informacje o potencjalnym konflikcie interesów
<i>American College of Cardiology (ACC), 2023 (ACC 2023, ACC 2023a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IIb – dowody naukowe/opinie ekspertów nie wskazują jednoznacznie na użyteczność, skuteczność danej interwencji – interwencja może być rozważona</li> <li>• III – dowody naukowe i/lub powszechna zgoda co do braku skuteczności, użyteczności, a w pewnych przypadkach możliwa szkodliwość interwencji – interwencja nierekomendowana</li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A – dane pochodzące z wielu badań RCT lub meta-analiz</li> <li>• B – dane pochodzące z jednego badania RCT lub dużych badań bez randomizacji</li> <li>• C – konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zamieszczono informację o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>
<i>American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) i Heart Failure Society of America (HFSA), 2022 [USA] (AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b)</i>	<p>Klasa rekomendacji (CoR, z ang. <i>Classes of redommendations</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (rekomendacja silna) – korzyści znacznie przeważają nad ryzykiem. Sugerowane sformułowania wytycznych: interwencja rekomendowana; interwencja wskazana/użyteczna/skuteczna/korzystna; interwencja powinna być stosowana/podawana/itp.; w przypadku porównań z alternatywną interwencją: interwencja A jest rekomendowana/wskazana preferencyjnie w stosunku do interwencji B; interwencja A powinna być wybierana, jeśli alternatywą jest interwencja B</li> <li>• 2a (rekomendacja umiarkowana) – korzyści przewyższają ryzyko. Sugerowane sformułowania wytycznych: stosowanie interwencji jest uzasadnione; interwencja może być użyteczna/skuteczna/korzystna; w przypadku porównań z alternatywną interwencją: interwencja A jest prawdopodobnie rekomendowana/wskazana preferencyjnie w stosunku do interwencji B; uzasadniony jest wybór interwencji A, jeśli alternatywą jest interwencja B</li> <li>• 2b (rekomendacja słaba) – korzyści przewyższają lub równoważą ryzyko. Sugerowane sformułowania wytycznych: stosowanie interwencji może być uzasadnione; interwencja może być rozważona; użyteczność/skuteczność interwencji jest nieznana/niejednoznaczna/niepewna lub niewystarczająco dobrze zbadana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zamieszczono informację o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Klasyfikacja siły zaleceń	Informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych	Informacje o potencjalnym konflikcie interesów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 (rekomendacja umiarkowana) – brak korzyści wynikających z zastosowania interwencji, korzyści równe ryzyku (rekomendacja ogółem wydana jedynie dla LoE A/B). Sugerowane sformułowania wytycznych: interwencja nie jest rekomendowana; interwencja nie jest wskazana/użyteczna/skuteczna/korzystna; interwencja nie powinna być stosowana/podawana/itp.</li> <li>• 4 (rekomendacja silna) – ryzyko przeważa nad korzyściami. Sugerowane sformułowania wytycznych: interwencja jest potencjalnie szkodliwa; interwencja szkodzi; interwencja jest powiązana z nadmierną chorobowością/śmiertelnością; interwencja nie powinna być stosowana/podawana/itp.</li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A – wysokiej jakości dowody z &gt; 1 badania RCT; meta-analazy wysokiej jakości badań RCT; 1 lub więcej badania RCT, których wynik potwierdzono w wysokiej jakości badaniach rejestrowych</li> <li>• B-R – dowody umiarkowanej jakości z 1 lub więcej badań RCT; meta-analazy badań RCT o umiarkowanej jakości</li> <li>• B-NR – dowody umiarkowanej jakości z 1 lub więcej właściwie zaprojektowanych i poprawnie przeprowadzonych badań bez randomizacji, obserwacyjnych lub rejestrowych; meta-analazy w/w badań</li> <li>• C-LD – badania RCT lub bez randomizacji obserwacyjne lub obserwacyjne z ograniczeniami dotyczącymi projektu oraz wykonania; meta-analazy w/w badań; badania w zakresie nauk podstawowych (fizjologiczne/mechanistyczne) prowadzone u ludzi</li> <li>• C-EO – konsensus opinii ekspertów na podstawie praktyki klinicznej</li> </ul> <p>Klasa rekomendacji i poziom dowodów naukowych są oceniane niezależnie i mogą być dowolnie parowane.</p>		
Konsensus ekspertów australijskich, 2022 [Australia] ( <i>Sindone 2022</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formułowane rekomendacje klasyfikowano zgodnie z metodologią GRADE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zamieszczono informację o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>
<i>Cardio-Renal-Metabolic Partnership</i> , 2022 [Wielka Brytania] ( <i>CaReMeUK 2022</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zamieszczono informacji o zastosowanej klasyfikacji zaleceń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zamieszczono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Klasyfikacja siły zaleceń	Informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych	Informacje o potencjalnym konflikcie interesów
Canadian Cardiovascular Society i Canadian Heart Failure Society, 2021 [Kanada] (CCS-CHFS 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o zastosowanej klasyfikacji zaleceń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zamieszczono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.</li> </ul>

## 11.2 Terapie finansowane w leczeniu PNS

Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w leczeniu PNS w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone, 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone, 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego, 37.0, Leki moczopędne – pętlowe, 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton, 251.0, Doustne leki przeciwku-krzycowe – flozyny. Ponadto, w przypadku grupy limitowej 45.0 dodano sposób finansowania produktu jednoskładnikowego Avasart.

Tabela 29. Terapie finansowane w leczeniu PNS – leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych (załącznik A do Obwieszczenia MZ; MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Polpril, tabl. 10 mg,	28 szt.	05909990924653	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny- produkty jednoskładnikowe i złożone	13,62	14,71	15,60	20,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL- u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych	ryczałt	10,76

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Substancja czynna	Nazwa po- stać i dawka	Zawartość opakowa- nia	GTIN	Grupa limitowa	Urzę- dowa cena zbytu	Cena hur- towa brutto	Cena de- taliczna	Wysokość limitu finansowa- nia	Zakres wskazań objętych refun- dacją	Zakres wskazań pozarejstracyj- nych objętych re- fundacją	Poziom odpłatno- ści	Wysokość do- płaty świadcze- niobiorcy
Amlodipinum + Val- sartanum + Hydro- chlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	07613421033330	45.0, Antagoni- ści angioten- syny II- pro- dukty jedno- składnikowe i złożone	14,01	15,13	16,04	21,40	We wszystkich zarejestrowa- nych wskaza- niach na dzień wydania decyzji	niż określone w ChPL- u dzieci do 18 roku życia nadciśnienie tę- tniczne u osób do- rosłych, w przy- padkach innych niż określono w ChPL	30%	6,42
Metoprololi tartras	Metoprolol Medreg, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	08595566452483	40.0, Leki beta- adrenolityczne- selektywne- do stosowania do- ustnego	5,62	6,16	8,67	8,67	We wszystkich zarejestrowa- nych wskaza- niach na dzień wydania decyzji	ekstrasystolie po- chodzenia komo- rowego u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20
Furosemidum	Furosemi- dum Polfar- mex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 x 10)	05909990223794	37.0, Leki mo- czopędne- pę- tlowe	6,32	6,86	9,61	9,61	We wszystkich zarejestrowa- nych wskaza- niach na dzień wydania decyzji	objawowe prze- rzuty w ośrodko- wym układzie nerwowym- pro- filaktyka i lecze- nie wspomagają- jące	ryczałt	2,88
Spironolactonum	Spironol, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909991244651	38.0, Antagoni- ści aldosteronu - spironolakton	8,10	8,64	12,01	12,01	We wszystkich zarejestrowa- nych wskaza- niach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętniczne inne niż określone w ChPL- u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawałowa dysfunkcja skur- czowa lewej ko- mory	30%	3,24
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990975884	251.0, Doustne leki przeciwcu- krzycowe- flo- zyny	125,40	143,55	160,08	160,08	"<1>Cukrzyca typu 2 u pacjen- tów leczonych co najmniej		30%	48,02

**Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									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 $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;			

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



## 11.1 Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS

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

Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – diuretyki pętlowe – furosemid (ChPL *Furosemidum Polfarmex 2024*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99–300 Kutno
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 9211
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.04.2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy
	Kod ATC	C03CA01
	Dostępne preparaty	Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Furosemid jest silnym, szybko działającym lekiem moczopędnym. Hamuje wchłanianie zwrotne (reabsorpcję) jonów sodowych, potasowych i chlorowych przez błonę luminalną ramienia wstępującego pętli Henlego. Z tego powodu skuteczność furosemidu jest uzależniona od jego przenikania

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

#### Jednoczesne stosowanie rysperydonu

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

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wchłanianie

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

##### Dystrybucja

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

##### Metabolizm

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

##### Eliminacja

Eliminacja następuje w dwóch trzecich z moczem, w jednej trzeciej z żółcią i kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji w przypadku prawidłowej czynności nerek wynosi około 90 minut. Z nasilającym się pogorszeniem czynności nerek zwiększa się w sposób kompensacyjny wydalanie z żółcią. 50% pogorszenie czynności nerek nie zmienia wydajności eliminacji furosemidu. W przypadku przewlekłej choroby nerek (GFR < 10 ml/min) końcowy okres półtrwania w surowicy wynosi 13,5 godzin. W przypadku zespołu wątrobowo-nerkowego okres półtrwania wynosi do 20 godzin

#### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

Istnieje ryzyko nasilenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układuowego.

#### Substancje pomocnicze

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – antagoniści aldosteronu – spironolakton (*ChPL Spironol 2024*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o. ul. Ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki tel.: (22) 755 50 81
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/1102 22755 Pozwolenie nr R/6731
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.07.1996 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	21.03.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu
Kod ATC		C03DA01
Dostępne preparaty		SPIRONOL, 25 mg, tabletki SPIRONOL, 50 mg, tabletki powlekane SPIRONOL 100, 100 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Spironolakton, jako kompetytywny antagonistą aldosteronu, powoduje zwiększenie wydalania sodu z jednoczesnym zmniejszeniem wydalania potasu w części dystalnej kanalika nerkowego. Wykazuje stopniowe i przedłużone działanie.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brakuje istotnych informacji z badań klinicznych dotyczących stosowania spironolaktonu u dzieci. Wynika to z kilku czynników: z kilku badań, które zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej; stosowania spironolaktonu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi; małej liczby pacjentów ocenianych w każdej próbie i różnych badanych wskazań. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

<p style="text-align: center;"><b>Wskazanie</b></p>	<p>Spirololakton dobrze wchłania się po podaniu doustnym i jest głównie metabolizowany do czynnych metabolitów: metabolitów zawierających związku siarki (80%) i częściowo do kanrenonu (20%). Okres półtrwania spironolaktonu w osoczu jest krótki (1,3 godziny), jednakże okresy półtrwania czynnych metabolitów są dłuższe (od 2,8 do 11,2 godzin). Wydalanie metabolitów zachodzi głównie z moczem, ale również z kałem poprzez wydalanie z żółcią.</p> <p>Po podawaniu spironolaktonu w dawce 100 mg/dobę przez 15 dni u zdrowych ochotników (nie na czczo), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (<math>T_{max}</math>), maksymalne stężenie w osoczu (<math>C_{max}</math>) oraz okres półtrwania w fazie eliminacji (<math>t_{1/2}</math>) dla spironolaktonu wynosi odpowiednio 2,6 h, 80 ng/ml i około 1,4 h. Dla metabolitów, 7-alfa-tiometylospironolaktonu i kanrenonu, wartość <math>T_{max}</math> wynosiła odpowiednio 3,2 h oraz 4,3 h, wartość <math>C_{max}</math> wynosiła odpowiednio 391 ng/ml oraz 181 ng/ml, a wartość <math>t_{1/2}</math> wynosiła odpowiednio 13,8 h oraz 16,5 h.</p> <p>Działanie na nerki jest największe po 7 godzinach od podania pojedynczej dawki spironolaktonu i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak danych farmakokinetycznych w odniesieniu do stosowania w populacji pediatrycznej. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastoinowa niewydolność serca.</li> <li>• Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem.</li> <li>• Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego.</li> <li>• Zespół nerczycowy.</li> <li>• Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu.</li> <li>• Leczenie nadciśnienia tętniczego, jako dodatkowy produkt leczniczy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><u>Dorośli</u></p> <p><b>Zastoinowa niewydolność serca z obrzękiem</b></p> <p>W leczeniu obrzęków zaleca się zastosowanie dawki początkowej spironolaktonu 100 mg/dobę podawanej w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych, jednak zakres dawek może wynosić od 25 mg do 200 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p><b>Pacjenci z ciężką niewydolnością serca (klasy III-IV wg NYHA)</b></p> <p>Na podstawie danych uzyskanych w badaniu RALES (ang. <i>Randomized Aldactone Evaluation Study</i>), należy rozpocząć leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg raz na dobę w skojarzeniu ze standardową terapią, jeżeli stężenie potasu w surowicy wynosi <math>\leq 5</math> mEq/l, a stężenie kreatyniny w surowicy wynosi <math>\leq 2,5</math> mg/dl. Jeżeli jest to klinicznie wskazane, u pacjentów tolerujących dawkę 25 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 25 mg raz na dobę, dawkę można zmniejszyć do 25 mg podawanych co drugą dobę. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania stężenia potasu i kreatyniny w surowicy, patrz punkt 4.4 Hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością serca.</p> <p><b>Leczenie nadciśnienia tętniczego</b></p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25 do 100 mg na dobę. Pełny efekt terapeutyczny uzyskuje się zwykle w ciągu około 2 tygodni, co należy uwzględnić podczas dostosowania dawki. Przed rozpoczęciem stosowania spironolaktonu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy są już</p>

## Przeciwwskazania

leczeni inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensynowego, należy skontrolować stężenie potasu i kreatyniny we krwi. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeżeli stężenie potasu we krwi wynosi  $> 5,0$  mmol/l lub stężenie kreatyniny we krwi wynosi  $> 2,5$  mg/dl. Konieczne jest częste monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Leczenie skojarzone należy czasowo wstrzymać lub przerwać w przypadku wzrostu stężenia potasu we krwi powyżej 5,0 mmol/l lub stężenia kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dl.

**Pacjenci w podeszłym wieku**

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

**Dzieci i młodzież**

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

**Sposób podawania**

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

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

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

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

**Równowaga wodno-elektrolitowa:** należy regularnie kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z nadmierną podażą potasu może wystąpić hiperkaliemia, która może powodować zaburzenia rytmu serca, w tym prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii należy odstawić produkt leczniczy Spironol oraz, o ile to konieczne, należy zastosować leczenie w celu zmniejszenia stężenia potasu w surowicy do wartości prawidłowych.

U niektórych pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zgłaszano występowanie odwracalnej kwasicy metabolicznej hiperchloremicznej, zwykle równocześnie z hiperkaliemią, nawet w przypadku prawidłowej czynności nerek.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

## Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spironol z innymi diuretykami oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), antagonistami receptora angiotensyny II, antagonistami aldosteronu, heparyną (w tym heparyną drobnocząsteczkową) lub z innymi lekami, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię tj. suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub w przypadku stosowania diety z dużą zawartością potasu, może powodować ciężką hiperkaliemię.</p> <p><b>Mocznik:</b> Zgłaszano występowanie przemijającego zwiększenia stężenia mocznika we krwi związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Spironol, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.</p> <p><b>Hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością serca</b></p> <p>Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca stosujących spironolakton istotne jest monitorowanie i postępowanie odnośnie stężenia potasu w surowicy. Należy unikać stosowania innych leków moczopędnych oszczędzających potas. Należy również unikać stosowania doustnych suplementów potasu u pacjentów z stężeniem potasu w surowicy &gt; 3,5 mEq/l. Zalecana częstość monitorowania stężenia potasu i kreatyniny to raz w tygodniu po rozpoczęciu stosowania lub zwiększeniu dawki spironolaktonu, raz na miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, później raz na kwartał przez rok, a następnie co 6 miesięcy. Leczenie należy odstawić lub czasowo przerwać w przypadku stężenia potasu w surowicy &gt; 5 mEq/l lub stężenia kreatyniny w surowicy &gt; 4 mg/dl.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Ze względu na ryzyko hiperkaliemii należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym z łagodną niewydolnością nerek. (Spironolakton jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek).</p> <p><u>Substancje pomocnicze:</u></p> <p>Lek zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tabletki Spironol zawierają laurylosiarczan sodu. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”</p> <p>Pacjenci dorośli: nie określono.</p> <p>Leczenie dzieci należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry.</p>
--	---

Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (ChPL Polpril 2019).

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska</p> <p>Pozwolenie nr 12744</p>
---------------------------	--	---

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



<b>Daty</b> Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.05.2010 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22.04.2019 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	inhibitory ACE, zwykle
<b>Kod ATC</b>	C09AA05
<b>Dostępne preparaty</b>	Polpril, 10 mg, kapsułki twarde
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>
	<b>Mechanizm działania</b>
	Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.
	<b>Działanie farmakodynamiczne</b>
	<b>Niewydolność serca:</b> Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napępowania prawej i lewej komory, obniżony całkowity opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.
	<b>Właściwości farmakokinetyczne</b>
<b>Wchłanianie</b>	
Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.	
<b>Dystrybucja</b>	
Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.	
<b>Metabolizm</b>	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Wskazanie

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

**Eliminacja**

Metabolity są wydalane głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu. Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu. Laktacja: Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg, nie wykryto ramiprylu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL)**

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

**Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL)**

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

**Dzieci i młodzież**

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym krwi, w wieku 2-16 lat, o masie ciała  $\geq 10$  kg. Po podaniu dawek wynoszących od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Szczytowe stężenie ramiprylatu w osoczu występowało w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu wysoce korelował z logarytmem masy ciała (p

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
  - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
  - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Leczenie chorób nerek:
  - Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
  - Jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1 ChPL).
  - Jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu  $\geq 3$  g na dobę (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $>50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Dawkowanie i sposób podawania

- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu Polpril codziennie o tej samej porze dnia. Polpril może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Kapsułki Polpril należy przyjmować z płynami. Nie wolno ich kruszyć ani żuć.

**Dorośli****Objawowa niewydolność serca**

*Dawka początkowa:* U pacjentów stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

*Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:* Podwojenie dawki ramiprylu powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

**Szczególne grupy pacjentów**

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2 ChPL):

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

**Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL):** U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą ramiprylu należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg ramiprylu. Pacjenci w podeszłym wieku Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo starych i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

**Dzieci i młodzież:** Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprylu u dzieci nie została jeszcze ustalona. Dostępne obecnie dane dla ramiprylu są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3 ChPL, jednakże konkretne zalecenia w sprawie dawkowania nie mogą być ustalone.

## Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIIRA).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5 ChPL).

## Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności  
dotyczące stosowania

- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6 ChPL).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Polpril z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprilem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5 ChPL).

**Szczególne grupy pacjentów**

**Ciąża:** Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipril, nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywną formę leczenia (patrz części 4.3 i 4.6 ChPL).

**Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii:**

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron:* Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki. Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron w przypadku:
  - pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
  - pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
  - pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
  - pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
  - pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
  - pacjentów z marskością wątroby i(lub) wodobrzuszem
  - pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

W powyższych sytuacjach niezbędny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego. Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii:* Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.
- *Pacjenci w podeszłym wieku:* Patrz punkt 4.2 ChPL.

**Zabiegi operacyjne:** W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

**Monitorowanie czynności nerek:** Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

(patrz punkt 4.2 ChPL). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

**Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy):** Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów. Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8 ChPL). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5 ChPL).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5 ChPL). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

**Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania:** Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

**Hiperkaliemia:** Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, a także u osób w wieku >70 lat, pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, pacjentów przyjmujących inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także pacjentów z innymi zaburzeniami, takimi jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna może wystąpić hiperkaliemia.

Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5 ChPL).

**Neutropenia/agranulocytoza:** Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii (patrz punkt 4.5 i 4.8 ChPL).

**Różnice etniczne:** Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

**Kaszel:** Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Typowo kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	-
--	---

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

Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –antagoniści angiotensyny – walsartan (ChPL Avasart 2021).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	POLFARMEX S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno Tel. 24 357-44-44
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	16610
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	17.03.2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2021.02.01
Grupa farmakoterapeutyczna		Antagoniści receptora angiotensyny II (standard).
Kod ATC		C09CA03
Dostępne preparaty		AVASART 160 mg, tabletki powlekane

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**
**Właściwości farmakodynamiczne**

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowonaczyniowej. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilenia działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne mniejsza ( $P < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ( $P < 0,05$ ).

**Właściwości farmakokinetyczne**

**Wchłanianie:** Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

**Dystrybucja:** Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

**Biotransformacja:** Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

**Wydalenie:** Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin. U pacjentów z niewydolnością serca: Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i  $C_{max}$  walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na obserwowany klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

**Specjalne grupy pacjentów**
**Pacjenci w podeszłym wieku**

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

**Zaburzenia czynności nerek**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

	<p>Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczkowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &gt;10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny &lt;10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny &lt; 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>Około 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega istotniejszej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Avasart wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nadciśnienie tętnicze</b></li> </ul> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niewydolność serca</b></li> </ul> <p>Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa leku Avasart to 40 mg (½ tabletki powlekanej Avasart, 80 mg) dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych. Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Avasart może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być popijany wodą.</p> <p><b>Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji</b></p> <p><u>Stosowanie u osób w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensem kreatyniny &gt;10 ml/min.</p>



Przeciwwskazania	<p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę. Stosowanie produktu Avasart jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby i u pacjentów z cholestazą.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku, nie zaleca się stosowania produktu Avasart u dzieci w wieku poniżej 18 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną i (lub) którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• ciężkie zaburzenie czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza,</li> <li>• drugi i trzeci trymestr ciąży,</li> <li>• jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Avasart z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, <math>GFR &lt; 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>)</li> </ul> <p><b>Hiperkaliemia</b></p> <p>W przypadku jednoczesnego przyjmowania preparatów zawierających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.), preparat należy stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu.</p> <p><b>Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni</b></p> <p>W rzadkich przypadkach na początku terapii produktem leczniczym Avasart u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zanim zaczniesz się leczenie produktem leczniczym Avasart należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, poprzez np. zmniejszenie dawki leku moczopędnego.</p>
	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

#### **Zaburzenia czynności nerek**

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

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

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

#### **Ciąża**

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

#### **Niewydolność serca**

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

#### **Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Avasart może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II. Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.</p> <p><b>Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. <i>ReninAngiotensin - Aldosterone-system, RAAS</i>).</b></p> <p>Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.</p>
--	---

Tabela 34. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – leki beta-adrenolityczne – nebiwolol (*ChPL NebivoLEK 2020*).

Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Sandoz GmbH</p> <p>Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria</p> <p>Pozwolenie nr 14744</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2011 r.</p> <p>13.08.2020 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna		selektywne leki beta-adrenolityczne.
Kod ATC		C07AB12
Dostępne preparaty		NebivoLEK, 5 mg, tabletki

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Nebivolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) oraz RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Lek wykazuje działanie farmakologiczne dwojakiego rodzaju: - jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych; działanie to przypisuje się enancjomerowi SRRR (d-enancjomer). - wykazuje niewielkie działanie rozszerzające naczynia, spowodowane oddziaływaniem na szlak przemian L-argininy/tlenku azotu. Nebivolol w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych zmniejsza częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. W dawkach leczniczych nebiwolol nie wykazuje działania alfa-adrenolitycznego. Zarówno podczas doraźnego, jak i długotrwałego leczenia nebiwolelem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, układowy opór naczyniowy zmniejsza się. Mimo mniejszej częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone ze względu na zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi nie zostało w pełni ustalone.</p>
<p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu, dlatego lek można podawać podczas lub niezależnie od posiłków.</p> <p>Nebivolol jest w znacznym stopniu metabolizowany, częściowo z wytworzeniem czynnych hydroksymetabolitów. Nebivolol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji alicyklicznej i aromatycznej, N-dealkilacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu na drodze hydroksylacji aromatycznej jest zależny od genetycznego polimorfizmu izoenzymu CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi średnio 12% u osób o szybkim metabolizmie i jest prawie całkowita u osób o wolnym metabolizmie. W stanie równowagi dynamicznej i po zastosowaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie nebiwololu w osoczu w postaci niezmienionej jest około 23 razy większe u osób o wolnym metabolizmie niż u osób o szybkim metabolizmie. Jeśli uwzględni się postać niezmienioną leku oraz czynne metabolity, różnica maksymalnych stężeń w osoczu jest 1,3- do 1,4-krotna. Ze względu na zmienną szybkość metabolizmu, dawkę nebiwololu należy zawsze dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta; osoby o wolnym metabolizmie mogą wymagać podawania mniejszych dawek. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynoszą średnio 10 godzin. U osób wolno metabolizujących są one 3-5 razy dłuższe. U osób o szybkim metabolizmie stężenia enancjomeru RSSS w osoczu są nieco większe niż enancjomeru SRRR. U osób o wolnym metabolizmie różnica ta jest większa. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynoszą średnio 24 godziny, a u osób o wolnym metabolizmie są one około dwukrotnie dłuższe. Stężenia nebiwololu w osoczu w stanie stacjonarnym u większości osób (o szybkim metabolizmie) uzyskiwane są w ciągu 24 godzin, a stężenia hydroksymetabolitów w ciągu kilku dni. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Farmakokinetyka nebiwololu nie zależy od wieku. Oba enancjomery nebiwololu związane są w osoczu głównie z albuminami. SRRR-nebiwolol wiąże się z białkami osocza w 98,1%, a RSSS-nebiwolol w 97,9%. Po tygodniu od podania leku 38% dawki jest wydalane w moczu, a 48% z kałem. Wydalanie w moczu niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% dawki.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nadciśnienie tętnicze</b></li> </ul> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przewlekła niewydolność serca</b></li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowego leczenia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 70$  lat).

**Dawkowanie**Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca należy rozpoczynać zwiększając stopniowo dawkę, aż do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki podtrzymującej. Warunkiem jest stabilna, przewlekła niewydolność serca bez ostrej dekompensacji w ciągu ostatnich sześciu tygodni. Zalecane jest, aby lekarz prowadzący leczenie miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów, którzy otrzymują leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny, i (lub) antagonistów angiotensyny II, dawkę wymienionych leków należy ustalić w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym NebivoLEK. Początkowe zwiększanie dawki należy przeprowadzać stopniowo co 1 do 2 tygodni, zależnie od tolerancji produktu przez pacjenta, w następujący sposób: dawka 1,25 mg nebiwololu, którą należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu jeden raz na dobę, potem do 5 mg jeden raz na dobę, a następnie do 10 mg jeden raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka nebiwololu wynosi 10 mg raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinien nadzorować przez co najmniej 2 godziny doświadczony lekarz w celu upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta jest stabilny (zwłaszcza w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń przewodzenia, objawów nasilenia niewydolności serca). Wystąpienie działań niepożądanych może spowodować, że nie u wszystkich pacjentów możliwe będzie zastosowanie maksymalnej zalecanej dawki. W razie konieczności stosowaną dawkę można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeśli jest to właściwe. Jeśli podczas stopniowego zwiększania dawki nasili się niewydolność serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, jeśli to konieczne, natychmiastowe przerwanie leczenia (w razie ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie nebiwolem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest na ogół leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolem, gdyż może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę co tydzień.

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

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

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

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

*Osoby w podeszłym wieku*

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

*Dzieci i młodzież*

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

**Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 50\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Przeciwwskazania

**Sposób podawania**

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

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

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

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego;
- bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez stymulatora);
- skurczu oskrzeli i astmy oskrzelowej w wywiadzie;
- nieleczonego guza chromochłonnego (phaeochromocytoma);
- kwasicy metabolicznej;
- bradykardii (czynność serca <60 uderzeń/min przed rozpoczęciem leczenia);
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <90 mmHg);
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą całej grupy antagonistów receptorów betaadrenergicznych.

Znieczulenie ogólne

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerwana w ramach przygotowania do operacji, lek beta-adrenolityczny należy odstawić co najmniej 24 godziny wcześniej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków znieczulających, które mogą hamować czynność mięśnia sercowego. W celu zapobiegania reakcjom ze strony nerwu błędnego pacjentowi należy podać dożylnie atropinę.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zazwyczaj nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca (ang. *congestive heart failure*, CHF) do czasu uzyskania stabilizacji ich stanu klinicznego. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykiem należy przerywać stopniowo, tj. w ciągu 1 do 2 tygodni. W razie konieczności należy jednocześnie wdrożyć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować bradykardię. Jeśli częstość tętna zmniejszy się do mniej niż 50-55 uderzeń/min w spoczynku i (lub) jeśli wystąpią objawy świadczące o bradykardii, dawkę należy zmniejszyć. Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe) ze względu na możliwość zaostrzenia zaburzeń;
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na ujemny wpływ beta-adrenolityków na czas przewodzenia w sercu;
- u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala ze względu na niekontrolowany skurcz tętnic wieńcowych wywołany stymulacją receptorów alfa-adrenergicznych; leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać ilość i czas trwania napadów dławicy piersiowej.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania nebiwololu w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamil i diltiazem, lekami przeciwaritmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym.

#### Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Nebivolol nie wpływa na stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować u nich ostrożność, gdyż nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (takie jak tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w przebiegu nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilać objawy.

#### Zaburzenia oddechowe

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi chorobami obturacyjnymi płuc ze względu na możliwość nasilenia skurczu oskrzeli.

#### Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą stosować leki beta-adrenolityczne jedynie po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Podczas rozpoczynania leczenia nebiwolem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca konieczne jest systematyczne kontrolowanie stanu klinicznego. Leczenia nie należy przerywać w sposób nagły, chyba, że istnieją bezwzględne wskazania.

#### NebivoLEK zawiera laktozę i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 11.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

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



## Spis Tabel

Tabela 1. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).	15
Tabela 2. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2024).	15
Tabela 3. Porównanie charakterystyki lewej komory serca w PNS ze zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (za: <i>Surdacki 2023</i> ).	20
Tabela 4. Definicje typów PNS wyróżnionych ze względu na wielkość LVEF (za: <i>ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023</i> ).	20
Tabela 5. Parametry zalecane w diagnostyce HFpEF ( <i>ESC-HFA 2021</i> ).	21
Tabela 6. Stadia PNS według klasyfikacji ACCF i AHA (za: <i>Surdacki 2023</i> ).	23
Tabela 7. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: <i>Surdacki 2023</i> ).	23
Tabela 8. Chorobowość i zapadalność na PNS (wyrażana jako wartość bezwzględna) w Polsce w latach 2016-2022 na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).	27
Tabela 9. Współczynniki chorobowości i zapadalności na PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).	28
Tabela 10. Chorobowość na PNS w Polsce w 2022 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).	28
Tabela 11. Zapadalność na PNS w Polsce w 2022 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).	30
Tabela 12. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).	32
Tabela 13. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w 2022 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).	33
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 [I.50] ( <i>ZUS 2024</i> ).	36
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: [I.50] ( <i>ZUS 2024</i> ).	37
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane niewydolnością serca ( <i>ZUS 2024</i> ).	38
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 I.50 ( <i>ZUS 2024</i> ).	39
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu niewydolności serca ( <i>NFZ 2024</i> ).	40
Tabela 19. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	48
Tabela 20. Finansowanie leczenia PNS w Polsce.	53
Tabela 21. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; na podstawie danych dot. chorobowości z 2018 r ( <i>MZ 2021</i> ).	58
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).	62

Tabela 23. Rekomendacje AOTMiT dotyczące refundacji produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.....	72
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.....	74
Tabela 25. Warunki refundacji określone dla leku Jardiance stosowanego w terapii przewlekłej niewydolności serca określone przez CADTH ( <i>CADTH 2022</i> ).....	76
Tabela 26. Leczenie stosowane przez pacjentów badania <i>EMPEROR-Preserved</i> ( <i>Anker 2021</i> ).....	81
Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	84
Tabela 28. Kryteria PICOS.....	86
Tabela 29. Terapie finansowane w leczeniu PNS – leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych (załącznik A do Obwieszczenia MZ; <i>MZ 17/06/2024</i> ).....	94
Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – diuretyki pętlowe – furosemid ( <i>ChPL Furosemidum Polfarmex 2024</i> ).....	97
Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – antagonisty aldosteronu – spironolakton ( <i>ChPL Spironol 2024</i> ).....	101
Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl ( <i>ChPL Polpril 2019</i> ).....	104
Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS –antagoniści angiotensyny – walsartan ( <i>ChPL Avasart 2021</i> ).....	110
Tabela 34. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PNS – leki beta-adrenolityczne – nebiwołol ( <i>ChPL NebivoLEK 2020</i> ).....	115

## Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca u osób zgłaszających się w trybie ambulatoryjnym na podstawie wytycznych <i>European Society of Cardiology</i> z 2021 ( <i>ESC-HFA 2021</i> ).....	19
Wykres 2. Chorobowość na PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).....	27
Wykres 3. Zapadalność na PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).....	28
Wykres 4. Chorobowość na PNS w 2022 r. w poszczególnych grupach wiekowych w podziale na płeć ( <i>MPZ 2024</i> ). .....	30
Wykres 5. Zapadalność na PNS w 2022 r. w poszczególnych grupach wiekowych w podziale na płeć ( <i>MPZ 2024</i> ). .....	31
Wykres 6. Śmiertelność z powodu PNS w Polsce w latach 2016-2022 w podziale na płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia ( <i>MPZ 2024</i> ).....	32
Wykres 7. Śmiertelność z powodu PNS w 2022 r. w poszczególnych grupach wiekowych w podziale na płeć ( <i>MPZ 2024</i> ). .....	34

## Piśmiennictwo

- Abraham 2019** Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD; EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):932-942.
- ACC 2023** Desai AS, Lam CSP, McMurray JJV, Redfield MM. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail.* 2023 Jun;11(6):619-636. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.011.
- ACC 2023a** Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023 May 9;81(18):1810-1834. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.049.
- AHA-ACC-HFSA 2022** Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- AHA-ACC-HFSA 2022a** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):1757-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011
- AHA-ACC-HFSA 2022b** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e1033. doi: 10.1161/CIR.000000000001073. Erratum in: *Circulation.* 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.000000000001097. Erratum in: *Circulation.* 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.000000000001142.
- AKL 2020** **Forxiga** Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu niewydolności serca. Analiza kliniczna. Healthquest.pl, Warszawa 2020. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/324/AW/324\\_AW\\_OT.4330.21.2020\\_Forxiga\\_AKL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AW/324_AW_OT.4330.21.2020_Forxiga_AKL.pdf)
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038

- ANS PTK/MZ 2024** Dostępne online pod adresem: [https://www.niewydolnosc-serca.pl/doc/ANS\\_report\\_01.09\\_.pdf](https://www.niewydolnosc-serca.pl/doc/ANS_report_01.09_.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT REK Jardiance 44/2023** AOTMiT. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 44/2023 z dnia 18 kwietnia 2023 r. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/146/REK/2023\\_04\\_18\\_BP\\_Rekomendacja\\_44-2023\\_Jardiance\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/146/REK/2023_04_18_BP_Rekomendacja_44-2023_Jardiance_BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- AOTMiT SRP Jardiance 44/2023** AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 44/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 r. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/146/SRP/U\\_16\\_110\\_17042023\\_s\\_44\\_Jardiance\\_wniosek%20refundacyjny\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/146/SRP/U_16_110_17042023_s_44_Jardiance_wniosek%20refundacyjny_zacz.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- AWA Forxiga 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna. nr OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.
- AWMSG 2023** AWMSG. Empagliflozin (Jardiance®). Reference numer: 4811. Date of issue: 05/10/2023. Dostępne online pod linkiem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance4/>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- Bragazzi 2021** Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, Younis A, Dai H. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Feb 12;zwaa147. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147
- Bury 2021** Bury K. Obraz polskiej populacji chorych z niewydolnością serca włączonych do Heart Failure Long Term Registry oraz ocena rokowania chorych w obserwacji rocznej. Dostępne online pod adresem: [https://radydyscyplin.cm-uj.krakow.pl/cm/uploads/2021/09/Bury-K.\\_streszczenie-pracy-doktorskiej.pdf](https://radydyscyplin.cm-uj.krakow.pl/cm/uploads/2021/09/Bury-K._streszczenie-pracy-doktorskiej.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- CADTH 2022** CADTH. Reimbursement Recommendation Empagliflozin (Jardiance). Indication: Indicated in adults as an adjunct to standard-of-care therapy for the treatment of chronic heart failure. *Canadian Journal of Health Technologies*. November 2022, Volume 2, Issue 11.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostępne online pod linkiem: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0726%20Jardiance%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
- Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- CardioSmart 2016** Many Patients Quit Their Jobs After Heart Diagnosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.cardiosmart.org/news/2016/9/many-patients-quit-their-jobs-after-heart-failure-diagnosis>
- Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- CaReMeUK 2022** Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership HF Algorithm. 17 October 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.britishcardiosvascularsociety.org/resources/bcs-videos-and-webcasts/careme>
- Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- CCA 2017** Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017 Nov;33(11):1342-1433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
- CCS-CHFS 2021** O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Grzeslo A, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk LM, Moe GW, Swiggum E, Toma M, Virani SA, Zieroth S, De S, Matteau S, Parent MC, Asgar AW, Cohen G, Fine N, Davis M, Verma S, Cherney D, Abrams H, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, Delgado DH, Desplantie O, Estrella-Holder E, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Lee D, Masoudi FA, McKelvie RS, Rajda M, Ross HJ, Sussex B. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020 Feb;36(2):159-169. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036
- CHMP Jardiance 2022** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Jardiance (II-0060). EMA/CHMP/36445/2022. 27 January 2022. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-0060\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-0060_en.pdf)
- Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- ChPL Avasart 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avasart – walsartan. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- ChPL Furosemidum Polfarmex 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- ChPL Jardiance 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance – empagliflozyna z dnia 7.12.2023 r. – EMEA/H/C/002677/II/0076. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf)

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

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

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**ChPL Spironol 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Spironol (spironolakton) z dnia 2022.02.24 Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**ChPL Polpril 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Polpril – ramipryl. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**Delgado 2014** Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, Díaz B, Martínez de La Concha L, Martí B, Peña LM. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Aug;67(8):643-50. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.014

**Dunlay 2017** Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14(10):591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.

**EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 20 July 2017. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**ESC-HFA 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

**ESC-HFA 2023** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613.

**ESC-HFA 2023a** Jędrusik P, Nessler J, Rubiś P, Stolarz-Skrzypek K, Undas A. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca — rok 2023. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 2-23; 81 (Supp. II): Zeszyty Edukacyjne 2/2023. Published online: 2024-02-06. Dostępne on-line pod adresem: [https://journals.via-medica.pl/polish\\_heart\\_journal/article/view/99290](https://journals.via-medica.pl/polish_heart_journal/article/view/99290)

Data ostatniego dostępu: 18.06.2024 r.

- Farre 2016** Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Moliner P, Ruiz S, Verdú-Rotellar JM, Comín-Colet J. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016 Sep;18(9):1132-40. doi: 10.1002/ejhf.549.
- FDA Jardiance 2022** Food and Drug Administration. FDA News Release. FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- Gawałko 2020** Gawałko M., Balsam P. Niedokrwistość serca. Choroby cywilizacyjne w praktyce lekarskiej. Dostępne online pod adresem: <https://www.kardiologia-i-diabetologia.pl/artukul/niedokrwistosc-a-niewydolnosc-serca>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss. Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Beschlusstext. Beschlussdatum: 15.09.2022.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-799.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- HAS 2022** HAS. Décision n° 2022.0310/DP/SEM du 3 juin 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JARDIANCE. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/jardiance\\_ap76\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/jardiance_ap76_decision_et_avis_ct.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- HFA Atlas 2021** Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, Polovina M, Gale CP, Lund LH, Lopatin Y, Lainscak M, Savarese G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Coats AJS; National Heart Failure Societies of the ESC member countries (see Appendix). The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb 26. doi: 10.1002/ejhf.2143
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- ICD-11 2024** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2024-01) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>  
Data ostatniego dostępu 17.06.2024 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-39] Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-39.html>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.



- KE Jardiance 2022** Dostępne online pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220303155049/dec\\_155049\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220303155049/dec_155049_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- Lechowicz-Dyl 2017** Choroby serca powodują duże straty w gospodarce. Dostępne online pod adresem: <https://www.prawo.pl/kadry/choroby-serca-ppowoduja-zuze-straty-w-gospodarce,266892.html>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- Lesyuk 2018** Lesyuk W, Kriza C and Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1).
- Lippi 2020** Lippi G, Fabian Sanchis-Gomar. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal.* 2020; 5: 15 doi: 10.21037/amj.2020.03.03
- Major 2024** Major K, Sawościan M, Budnik M, Gąsior M, Gierlotka M, Grabowski M, Kasprzak JD, Krakowiak B, Krześciński P, Nessler J, Niedziela J, Pawlak A, Tomaszuk-Kazberuk A, Wita K, Le-lonek M. Baseline characteristics of Polish patients with heart failure with ejection fraction >40%: Results of HF-POL, the first study of the Heart Failure Association. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 2024; 82(4): 427-430 #99195
- Mościcka 2015** Mościcka S., Wójcik D., Mamcarz A. Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. *Forum Medycyny Rodzinnej.* Tom 9, Nr 6 (2015). Dostępne online pod adresem: [https://journals.viamedica.pl/forum\\_medycyny\\_rodzinnej/article/view/44501/35452](https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/44501/35452)  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- MPZ 2024** Opracowanie na podstawie danych zamieszczonych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na portalu Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych – Mapa Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. [Mapy potrzeb zdrowotnych > Mapa potrzeb na lata 2022-2026 > Analizy > Epidemiologia > Epidemiologia (GUS i NFZ) > Choroby kardiologiczne > Podgrupa chorób przewlekłe Niewydolność serca].  
Dostępne online pod linkiem: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 2021** Opracowanie na podstawie danych zamieszczonych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na portalu <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [stan na dzień 17.06.2024 r.].
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCPE 2022** NCPE. Empaglifozin (Jardiance®). HTA ID: 22068. Dostępne online pod linkiem: <https://www.ncpe.ie/13280-2/>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**NET 2020** Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Grudzień 2020. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/pl/publikacje-zdrowie/250>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**NFZ 2024** Statystyki NFZ. Choroby serca. Niewydolność krążenia. Dostępne pod linkiem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=E+-+Choroby+serca&S.Name=E53G+NIEWYDOLNO%C5%9A%C4%86+KR%C4%84%C5%BBENIA&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true#>. Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**NICE 2023** NICE. Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance. Reference number:TA929. Published: 01 November 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta929/resources/empagliflozin-for-treating-chronic-heart-failure-with-preserved-or-mildly-reduced-ejection-fraction-pdf-82615556001733>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**Nichols 2015** Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, et al. Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020.

**Oktay 2013** Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):401-10. doi: 10.1007/s11897-013-0155-7.

**Pandey 2020** Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, Qamar A, Mentz RJ, Shah SJ, Chang PP, Russell SD, Rosamond WD, Caughey MC. Temporal Trends in Prevalence and Prognostic Implications of Comorbidities Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):230-243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047019

**Park 2020** Park C, Won MH, Son YJ. Mediating effects of social support between Type D personality and self-care behaviours among heart failure patients. *J Adv Nurs*. 2021 Mar;77(3):1315-1324. doi: 10.1111/jan.14682

**PBAC 2022** PBAC. Public Summary Document – November 2022 PBAC Meeting with OOS December 2022 Addendum. EMPAGLIFLOZIN, Tablet 10 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Page last updated: 6 April 2023. Dostępne online pod linkiem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/empagliflozin-jardiance-PSD-November-2022>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

**Pfeffer 2019** Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1598-1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572. PMID: 31120821; PMCID: PMC6534165.

**Pieske 2019** Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1274.

- PTK 2021** Lelonek M, Grabowski M, Kasprzak JD, Leszek P, Nessler J, Pawlak A, Rozentryt P, Straburzyńska-Migaj E, Rubiś P. An expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac Society on the 2021 European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Heart failure guidelines from a national perspective. *Kardiologia Pol.* 2022;80(2):239-246. doi: 10.33963/KP.a2022.0021.
- PTK 2024** Lelonek M, Pawlak A, Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Rubiś P. Identification and therapy of patients with heart failure with preserved ejection fraction: An expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac Society. *Pol Heart J.* 2024; 82(2), doi: 10.33963/v.phj.98878
- PTK-KLR-PTMR 2023** Nessler J, Krawczyk K, Leszek P, Rubiś P, Rozentryt P, Gackowski A, Pawlak A, Straburzyńska-Migaj E, Jankowska EA, Anna Brzęk A, Piotrowicz E, Mastalerz-Migas A, Windak A, Tomasiak T, Uchmanowicz I, Lelonek M. Expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac Society, College of Family Physicians in Poland, and Polish Society of Family Medicine on the peri-discharge management of heart failure patients. *Kardiologia Pol.* 2023;81(7-8):824-844. doi: 10.33963/KP.a2023.0163.
- Shaffie 2018** Shafie AA, Tan YP and Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews.* 2018; 23(1):131-45.
- Shah 2020** Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, Chirinos JA, Collins S, Deo RC, Gladwin MT, Granzier H, Hummel SL, Kass DA, Redfield MM, Sam F, Wang TJ, Desvigne-Nickens P, Adhikari BB. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation.* 2020 Mar 24;141(12):1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
- Shim 2021** Shim CY. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the Major Unmet Need in Cardiology. *Korean Circ J.* 2020 Dec;50(12):1051-1061. doi: 10.4070/kcj.2020.0338.
- Sindone 2022** Sindone AP, De Pasquale C, Amerena J, Burdeniuk C, Chan A, Coats A, Hare DL, Macdonald P, Sverdlow A, Atherton JJ. Consensus statement on the current pharmacological prevention and management of heart failure. *Med J Aust.* 2022 Aug 15;217(4):212-217. doi: 10.5694/mja2.51656.
- SMC 2023** SMC. Empagliflozin film-coated tablet (Jardiance®) Boehringer Ingelheim Ltd. SMC ID: SMC2523. 07 April 2023. Dostępne online pod linkiem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7563/empagliflozin-jardiance-final-april-2023-for-website.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.
- Surdacki 2023** Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, Bednarek J, Chyrchel M, Dubiel J, Bednarski B, Budaj A, Sadowski K, Wierzbicki K, Kędziora A, Przybyłowski P, Mlaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2023. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023.*
- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Oct-Dec;41(4):335-341. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.010
- Yu Chen 2018** Yu Chen T., Chi-Wen K., She-Meng C. Yue-Cune C. Uncertainty and depressive symptoms as mediators of quality in patients with heart failure. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0205953. doi: 10.1371/journal.pone.0205953.

**ZUS 2024**

Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na Portalu Statystycznym ZUS. Ubezpieczenia emerytalne i rentowe. Dostępne online pod linkiem: <https://psz.zus.pl/kategorie/platnicy-skladek/ubezpieczenia-emerytalne-i-rentowe>.

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA