



Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 50%

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

| | |
|--|------------|
| Spis treści..... | 2 |
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Cel analizy..... | 19 |
| 2 Problem zdrowotny | 22 |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego | 22 |
| 2.1.1 Klasyfikacja..... | 22 |
| 2.1.2 Etiologia i patogenezą | 25 |
| 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania | 27 |
| 2.1.4 Rozpoznawanie..... | 36 |
| 2.1.5 Epidemiologia | 40 |
| 2.1.6 Obciążenie chorobą | 49 |
| 2.1.6.1 Hospitalizacje | 50 |
| 2.1.6.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia niewydolności serca | 54 |
| 2.1.6.3 Podsumowanie..... | 64 |
| 2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne | 65 |
| 2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 71 |
| 2.2 Wybór populacji docelowej..... | 74 |
| 2.2.1 Liczebność populacji docelowej | 74 |
| 3 Interwencja | 82 |
| 3.1 Charakterystyka interwencji..... | 82 |
| 3.1.1 Status rejestracyjny technologii..... | 83 |
| 3.1.2 Przeciwwskazania..... | 84 |
| 3.1.3 Przedawkowanie | 84 |
| 3.1.4 Działania niepożądane | 84 |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce | 92 |
| 3.2.1 Warunki refundacji dla dapagliflozyny | 93 |
| 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny | 93 |
| 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT | 96 |
| 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach | 109 |
| 3.2.5 Refundowane technologie medyczne | 110 |
| 4 Komparatory | 113 |
| 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów | 113 |
| 5 Efekty zdrowotne | 116 |
| 5.1 Rodzaj i jakość dowodów | 117 |
| 6 Podsumowanie | 118 |

| | | |
|----------|---------------------------------------|------------|
| 7 | Aneks | 119 |
| 7.1 | Refundowane technologie medyczne..... | 119 |
| | Spis rysunków..... | 147 |
| | Spis tabel | 150 |
| | Bibliografia | 152 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|-----------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ACEI | inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>) |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| ARB | antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>) |
| ARNI | antagoniści typu 1 dla angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. <i>angiotensin receptor neprilysin inhibitors</i>) |
| AWTTC | ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> |
| BNP | peptyd natiuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>) |
| CHF | przewlekłą niewydolność serca (ang. <i>chronic heart failure</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DKA | cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. <i>diabetes ketoacidosis</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| HF | niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>) |
| HFmrEF | niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>) |
| HFpEF | niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>) |
| HFrEF | niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>) |
| LV | lewa komora |
| LVEF | frakcja wyrzutowa lewej komory |
| MRA | agoniści receptora mineralokortykoidów (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NT-proBNP | N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>) |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| PICO(S) | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>) |
| PNS | przewlekła niewydolność serca |
| RCT | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| ZUS | Zakład Ubezpieczeń Społecznych |

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W połączeniu ze wskazaniem już objętym refundacją, tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną oraz łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 50\%$), **stosowanie dapagliflozyny będzie możliwe u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca.**

Wnioskowana populacja obejmuje większą część populacji chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER. Do badania zostali włączeni chorzy w wieku co najmniej 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml). W badaniu dapagliflozyna dodawana była do istniejącej terapii standardowej niewydolności serca, opartej na stosowaniu diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów.

Do momentu opublikowania nowych badań klinicznych dla dapagliflozyny i empagliflozyny nie było dowodów korzyści ze swoistego leczenia modyfikującego chorobę u pacjentów z HFmrEF i HFpEF, a wytyczne praktyki klinicznej, m. in. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku opierały się na stosowaniu leków przyjmowanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub CAD, tj. chorób które stanowią podłoże HFmrEF i HFpEF u ogromnej większości pacjentów. W związku z powyższym **nowe badania kliniczne, w tym badanie DELIVER, uwzględniają zarówno pacjentów z HFmrEF, jak i HFpEF.**

Kryteria populacji wnioskowanej do refundacji są zgodne z uniwersalnymi kryteriami diagnostycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) z 2021 r. i 2023 r. oraz kryteriami kwalifikacji do badania DELIVER (z wyjątkiem LVEF). **Wnioskowana populacja jest spójna z subpopulacją chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF>50%) badania DELIVER.**

Wyższe stężenie NT-proBNP (>300 pg/ml) związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonu (NT-proBNP>300 pg/ml vs 125-300 pg/ml: 35,4% vs 16,2%),² a zatem **wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.**

Podsumowanie

| Kluczowe wnioski dla HF z LVEF>50% | |
|------------------------------------|--|
| Diagnostyka | <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na wielochorobowość i przypisywanie objawów HF z LVEF>50% innym chorobom (jako choroby towarzyszące wymieniane są: choroby o podłożu kardiologicznym, ale też niekardiologicznym: m.in. cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, otyłość, przewlekła obturacyjna choroba płuc) rozpoznanie HFpEF pozostaje trudne. |

| Kluczowe wnioski dla HF z LVEF>50% | |
|------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Utrudniona diagnostyka powoduje że najczęściej pacjenci diagnozowani są dopiero w szpitalu. |
| Epidemiologia | <ul style="list-style-type: none"> • Z uwagi na starzenie się społeczeństwa oraz siedzący tryb życia prowadzący do zwiększonej częstości występowania chorób cywilizacyjnych, liczba pacjentów z HFpEF będzie wzrastać. • Epidemiologia HF zmienia się i systematycznie rośnie udział HFpEF w niewydolności serca. |
| Rokowanie i obciążenie chorobą | <ul style="list-style-type: none"> • 5-letnie przeżycie chorych z HFpEF, HFmrEF i HFrEF po hospitalizacji z powodu HF jest zbliżone i wynosi ok. 25%. • Przeprowadzona ostatnio metaanaliza wyników 21 badań prospektywnych z okresem obserwacji ≥ 1 roku wykazała zbliżone ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z HFpEF i HFrEF. • Ponowne hospitalizacje i zgony są częste w przypadku wszystkich rodzajów HF. • Jakość życia chorych z HFpEF jest tak samo niska, lub nawet gorsza, niż u chorych z HFrEF i HFmrEF. |
| Leczenie | <ul style="list-style-type: none"> • Przyjęty schemat leczenia stosowany w przypadku HFrEF nie ma zastosowania u pacjentów z HFpEF. W licznych badaniach klinicznych nie wykazywano korzyści żadnej terapii w redukcji śmiertelności i chorobowości tej grupy. W związku z tym wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku w populacji HFpEF podtrzymywały jedynie zalecenia dotyczące stosowania leków moczopędnych. • Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami, MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby. • Przełom w leczeniu HF z LVEF>40% przyniosły wyniki badań dla inhibitorów SGLT-2, w których wykazano korzyści w zakresie częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Na podstawie tych wyników inhibitory SGLT-2 zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych ACC/AHA z 2022 roku oraz aktualizacji wytycznych ESC z 2023 r. • Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z LVEF>50% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca. |

Problem zdrowotny

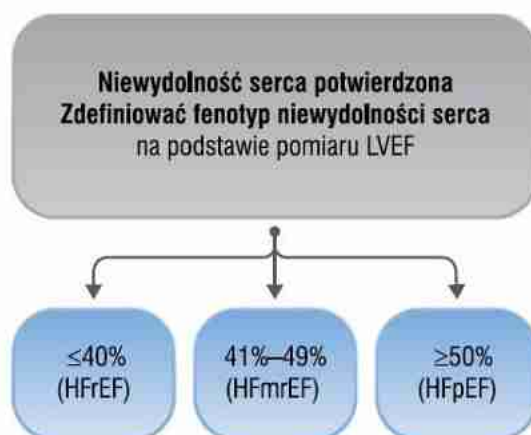
Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) nie jest pojedynczym rozpoznaniem patologicznym, ale zespołem klinicznym manifestującym się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, obrzęki kostek i męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku.^{3,4} Niewydolność serca jest zespołem klinicznym **będącym końcowym wspólnym etapem wielu chorób sercowo-naczyniowych.**⁵

Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Uzasadnieniem dla tego są pierwsze badania randomizowane, w których wykazano znaczną poprawę rokowania u pacjentów z HF i LVEF $\leq 40\%$. Niewydolność serca obejmuje jednak cały

zakres LVEF. Podstawowa terminologia stosowana w klasyfikacji HF opiera się zatem na wynikach pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Chorzy z HF mogą mieć LVEF:

- **zmniejszoną**, tzn. $\leq 40\%$; jest to tzw. niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (**HFrEF**)
- w przedziale 41-49%; jest to tzw. niewydolność serca z **łagodnie zmniejszoną** frakcją wyrzutową (**HFmrEF**); w razie stwierdzenia innych cech strukturalnej choroby serca (takich jak np. zwiększony wymiar lewego przedsionka, przerost lewej komory lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napełniania lewej komory) rozpoznanie to jest bardziej prawdopodobne
- **prawidłową**, tzn. $\geq 50\%$; jest to tzw. niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (**HFpEF**); do rozpoznania tej postaci HF konieczne są - obok stwierdzenia objawów podmiotowych i ewentualnie objawów przedmiotowych - obiektywne dowody nieprawidłowości budowy i/lub czynności serca odpowiadające dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i podwyższonym ciśnieniom napełniania lewej komory, w tym zwiększone stężenia peptydów natriuretycznych (im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF).^{3,4}

Rys. 1. Podział niewydolności serca w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory.³



Tab. 1. Definicja niewydolności serca z obniżoną (HFrEF), łagodnie obniżoną (HFmrEF) i zachowaną (HFpEF) frakcją wyrzutową lewej komory.^{3,4}

| Kryteria | Ty niewydolności serca | | |
|----------|--|--|--|
| | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
| 1 | Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe* | Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe* | Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe* |
| 2 | LVEF ≤40% | LVEF 41-49%** | LVEF ≥50% |
| 3 | - | - | Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napętniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych*** |

*Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnych stadiach HF (zwłaszcza w HFpEF) oraz u optymalnie leczonych pacjentów;

**rozpoznanie HFmrEF jest bardziej prawdopodobne, jeżeli stwierdza się inne cechy strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost LV lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napętniania LV);

***im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF.

Rozpoznanie HFmrEF wymaga obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz łagodnie obniżonej EF (41%-49%). Stwierdzenie zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP ≥35 pg/ml lub NT-proBNP≥125 pg/ml) oraz innych cech strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost lewej komory lub echokardiograficzne parametry napętniania LV) powoduje, że rozpoznanie jest bardziej prawdopodobne, ale nie jest wymagane do postawienia diagnozy, jeżeli zmierzona wartość LVEF nie budzi wątpliwości.^{3,4}

Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych w osoczu zaleca się jako początkowy test diagnostyczny u pacjentów z objawami sugerującymi HF w celu wykluczenia tego rozpoznania. Zwiększone stężenie przemawia za rozpoznaniem HF, jest przydatne w ocenie rokowania oraz może ukierunkować dalszą diagnostykę kardiologiczną.^{3,4}

Na HFpEF chorują zwykle osoby starsze, częściej kobiety, obciążone licznymi chorobami towarzyszącymi, między innymi nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków, zespołem metabolicznym (otyłością, cukrzycą typu 2), przewlekłą chorobą nerek, niedokrwistością, zaburzeniami snu (np. bezdechem śródśennym) czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Starsze osoby mogą lekceważyć objawy HFpEF i traktować je jako normalne objawy starzenia się. Podobnie otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób, które nietłatwo powiązać z HFpEF. **Istotnym problemem pozostaje zatem identyfikacja pacjenta z HFpEF i postawienie prawidłowej diagnozy.**¹⁷ Rozpoznanie HFpEF pozostaje trudne. Różne kryteria diagnostyczne zaproponowane przez towarzystwa naukowe i w próbach klinicznych różnią się bardzo pod względem czułości i swoistości rozpoznawania HFpEF. Ostatnio w celu ułatwienia rozpoznawania tego stanu zaproponowano dwa algorytmy oparte na skalach (H2FPEF i HFA-PEFF). Mimo iż możliwość powszechnego wykorzystywania tych skal była oceniana w różnych próbach klinicznych i kohortach o charakterze obserwacyjnym, ich sprawność diagnostyczna była zróżnicowana. Obie skale przypisują znaczny odsetek pacjentów z podejrzeniem HFpEF do kategorii pośredniego prawdopodobieństwa, w której proponuje się dodatkowe testy diagnostyczne. A zatem,

w zależności od tego, którą skalę się stosuje, różni pacjenci będą kierowani na dodatkowe badania lub przypisywani do kategorii HFpEF. Co więcej, lekarze mogą nie mieć dostępu do wszystkich specjalistycznych testów zalecanych w ramach poszczególnych algorytmów diagnostycznych. Ogranicza to możliwości szerokiego wykorzystywania tych skal w praktyce klinicznej i wskazuje na wciąż występującą niepewność rozpoznawania HFpEF.^{3,4} W wytycznych ESC z 2021 roku w ramach rozpoznania HFpEF zaleca się uproszczone, pragmatyczne podejście bazujące na wspólnych głównych elementach wcześniejszych kryteriów diagnostycznych i kładące nacisk na najczęściej wykorzystywane parametry dostępne klinicystom. To uproszczone podejście diagnostyczne rozpoczyna się od oceny prawdopodobieństwa choroby przed testem. Rozpoznanie powinno obejmować następujące elementy:

1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe HF;
2. LVEF $\geq 50\%$ ¹;
3. Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych.^{3,4}

Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne

Przyjęty schemat leczenia stosowany w przypadku HFrEF nie ma zastosowania u pacjentów z HFpEF. Do 2021 r. w populacji HFpEF, ze względu na brak zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego chorobę, leczenie ukierunkowane było na zmniejszanie objawów zastojów za pomocą leków moczopędnych (preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż diuretyki tiazydowe mogą być przydatne w przypadku występowania NT w hipokaliemii).^{3,4,123}

Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych ESC z 2023 r.^{125,126} oraz wytycznych ACC/AHA z 2022 roku⁷ (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved¹²⁷ dla empagliflozyny oraz badania DELIVER¹²⁸ dla dapagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFpEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

DELIVER¹ jest największym i najszerszym randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym do tej pory w populacji chorych z HFmrEF i HFpEF.

Oprócz wytycznych klinicznych, w ostatnim roku wydano kilka pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, w tym NICE 2023¹³². Zgodnie z danymi Wnioskodawcy dapagliflozyna w HFpEF jest refundowana w ponad połowie krajów UE/EFTA, w tym w większości krajów (Belgii, Bułgarii, Danii, Finlandii, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Islandii, Luksemburgu, Lichtensteinie, Niemczech, Norwegii, Rumunii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji oraz na Cyprze) bez ograniczeń (tj. zgodnie z ChPL).

¹ Należy podkreślić, że pacjentów z wywiadem istotnie obniżonej LVEF ($\leq 40\%$), u których później stwierdza się LVEF $\geq 50\%$, należy zaliczać do grupy „HFrEF z poprawą” (*recovered HFrEF*) lub „HF z poprawą LVEF” (*HF with improved LVEF*), a nie HFpEF. U takich pacjentów zaleca się kontynuację leczenia HFrEF. Nie wiadomo, czy rozpoczynanie leczenia HF u pacjentów, u których nastąpiła poprawa LVEF, przynosi korzyści. U pacjentów z HFpEF obserwuje się na ogół stabilną LVEF, ale wśród pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpiło kliniczne wskazanie do ponownego badania echokardiograficznego, u mniej więcej jednej trzeciej stwierdza się zmniejszenie LVEF.^{3,4}

Rokowanie

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia w marcu 2020 r.⁹⁴ co roku w Polsce umiera 142,379 tys. chorych z powodu niewydolności serca, czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 100 tys. rocznie⁹⁵).

Rokowanie u pacjentów z HF uległo znacznej poprawie od czasu opublikowania wyników pierwszych prób klinicznych dotyczących leczenia HF. Jednakże rokowanie w HF w dalszym ciągu jest złe, a jakość życia (ang. *quality of life*) pacjentów także jest niska. **Poprawa rokowania obserwowana w ostatnich latach (m.in. w badaniu Framingham³³) jest ograniczona do pacjentów z HFrEF, z uwagi na ograniczone możliwości leczenia chorych z HFmrEF i HFpEF.**^{3,4}

Zasadniczo uważa się, że przeżywalność w HFpEF jest większa niż HFrEF, ale **większość badań obserwacyjnych wskazuje, że ta różnica jest niewielka.**^{36,37,39,40} W największym odnalezionym badaniu prospektywnym opublikowanym w 2017 roku, w którym analizowano 18 299 chorych z HFpEF, 3 285 chorych z HFmrEF i 18 398 chorych z HFrEF wykazano, że 5-letnie przeżycie chorych z HFpEF, HFmrEF i HFrEF po hospitalizacji z powodu HF jest zbliżone i wynosi ok. 25%.⁴²

Co więcej, przeprowadzona ostatnio metaanaliza wyników 21 badań prospektywnych z okresem obserwacji ≥ 1 roku wykazała **zbliżone ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z HFpEF i HFrEF** (wyniki w modelu efektów losowych z uwagi na heterogeniczność badań: OR=1,03 [95%CI: 0,90; 1,17], p=ns).⁴³

Ponowne hospitalizacje i zgony są częste w przypadku wszystkich rodzajów HF.



Jakość życia chorych z HFpEF jest tak samo niska, lub nawet gorsza, niż u chorych z HFrEF i HFmrEF.^{69,18,25,26}

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych skorygowana względem wieku zapadalność na HF może się zmniejszać, co zapewne odzwierciedla lepsze leczenie choroby sercowo-naczyniowej, ale

z powodu starzenia się populacji łączna zapadalność ulega zwiększeniu.^{3,4} **Uważa się, że HFpEF jest dominującą przyczyną wzrostu ogólnej częstości występowania HF, z uwagi na m.in. wydłużenie oczekiwanej długości życia i starzenie się populacji, wzrost współistniejących chorób serca i innych chorób oraz częstsze rozpoznanie kliniczne HFpEF.**^{89,90}

Obecnie zapadalność na HF w Europie wynosi mniej więcej 3/1000 osobolat (uwzględniając wszystkie grupy wiekowe) lub mniej więcej 5/1000 osobolat u osób dorosłych. Wydaje się, że częstość występowania HF u osób dorosłych wynosi 1%-2%.³⁴ Ponieważ w badaniach uwzględnia się zwykle tylko rozpoznane przypadki, rzeczywista częstość występowania jest prawdopodobnie większa.^{3,4}

Częstość występowania HF zwiększa się z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku <55 lat do >10% wśród osób w wieku 70 lub więcej lat.^{3,4} Szacuje się, że liczba pacjentów z niewydolnością serca w Polsce wynosi ok. 600-700 tys. osób.^{48,92} Wskaźnik chorobowości na niewydolność serca wśród ubezpieczonych w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) wynosi 1,8% (na 35,1 mln osób ubezpieczonych w NFZ), a szacowana liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wg publikacji Nessler 2018-KONS wynosi 618 477.⁹³

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 142,4 tys. chorych.⁹⁴

Niewydolność serca jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości zachorowań.⁴⁸ Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” w 2022 roku wyniosła 144 859 przypadków w Polsce. Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 383,57.⁹¹

Z kolei według najnowszych danych opracowanych na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia zapadalność w Polsce w 2018 r. wyniosła 127 tys. nowych przypadków i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków). Współczynnik zapadalności na 100 tys. ludności w 2018 r. wyniósł 331. Z kolei w zakresie zgonów w latach 2013-2018 zaobserwowano trend wzrostowy.⁹⁴ 2018 rok był pierwszym rokiem, kiedy zgony pacjentów z niewydolnością serca przewyższyły zapadalność na niewydolność serca (127 tys.) przez co chorobowość ustabilizowała się na poziomie 1,242 mln.

Na podstawie danych z przeglądów badań epidemiologicznych Teramoto 2022¹³⁹ oraz Dunlay 2017¹⁴⁰ odsetek chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory serca powyżej 50% mieścił się w zakresie od 19% do 55%. Wyniki europejskiego rejestru ESC-HF Pilot (ang. *European Society of Cardiology Heart Failure Pilot Survey*) wykazały, że wśród chorych, u których możliwe było oznaczenie frakcji wyrzutowej lewej komory, chorzy z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF \geq 40%) stanowili 41% chorych.⁹⁷ Z uwagi na starzenie się społeczeństwa oraz siedzący tryb życia prowadzący do zwiększonej częstości występowania chorób cywilizacyjnych, liczba pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową będzie wzrastać. Ponadto, ze względu na trudności diagnostyczne i liczne choroby współistniejące, które mogą modyfikować przebieg i objawy niewydolności serca oraz różny dostęp do specjalistycznej opieki medycznej, **możliwe jest znaczne niedoszacowanie przypadków HFpEF, zwłaszcza w starszych grupach chorych.**¹⁷

Epidemiologia HF zmienia się i systematycznie rośnie udział HFpEF w niewydolności serca.



Obciążenie chorobą i hospitalizacje

Niewydolność serca stanowi istotny koszt ekonomiczny w systemie opieki zdrowotnej i społecznej w Polsce. Na diagnostykę i leczenie niewydolności serca wydaje się 3,2% środków Narodowego Funduszu Zdrowia przy czym największą część kosztów stanowią hospitalizacje.⁹²

Zgodnie z raportem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (PZH), w Polsce w 2016 r. pacjenci szpitalni najczęściej leczeni byli m. in. z powodu chorób układu krążenia (13,5% hospitalizowanych).¹⁰⁰

Według Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski¹⁰¹ w 2016 r. niewydolność serca była drugą najczęstszą przyczyną hospitalizacji na oddziale kardiologicznym - hospitalizacje z tą grupą chorych stanowiły 13% wszystkich hospitalizacji (łączna liczba wszystkich hospitalizacji - 518,25 tys.). Dodatkowo, hospitalizacje z grupy niewydolności serca stanowiły ponad 11% wszystkich hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych; chorzy z niewydolnością serca byli najczęściej hospitalizowaną grupą na tym oddziale.¹⁰¹

Według najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia z marca 2020 r.,⁹⁴ na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r. wyniosła 278 897 (738 hospitalizacji na 100 tys. ludności). Najnowsze szacunki z 2020 roku wskazują, że pomimo pandemii i ograniczeń w dostępie do leczenia liczba hospitalizacji wzrosła i wyniosła 293 tys. (775 hospitalizacji na 100 tys. ludności).¹⁰³ Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, można przyjąć, że w Polsce liczba hospitalizacji na 100-pacjento-lat wynosi 23,6 (przy założeniu chorobowości w Polsce na poziomie 1 242 129 chorych wg Danych MZ za 2018 r.).

Wartość wydatkowanych środków NFZ w latach 2014-2016 rosta (średniorocznie ok. +9%) z poziomu 757, 4 mln zł (2014 r.), 824,3 mln zł (2015 r.) do 900,3 mln zł (2016 r.), co przełożyło się na wzrost finansowania na poziomie ok. 143 mln zł w analizowanym okresie (tj. 1,3-1,4 procent środków przeznaczonych przez płatnika na świadczenia zdrowotne).

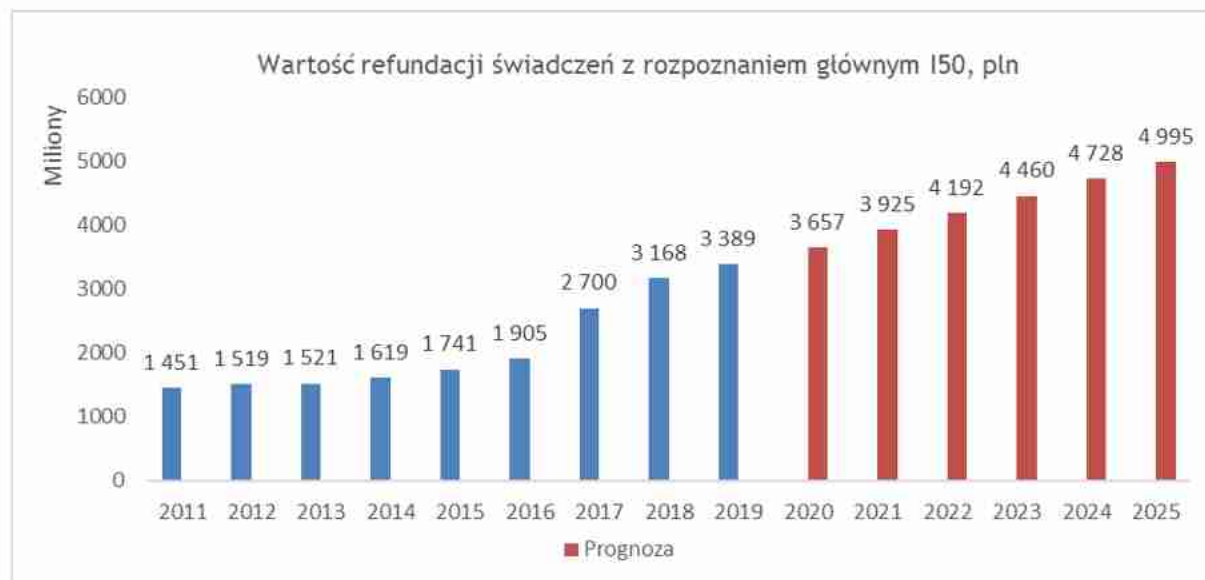
Należy uwzględnić, że 90% tych środków stanowiły koszty hospitalizacji.¹⁰⁹ Szacowane koszty hospitalizacji na 1 pacjenta na rok wyniosły 4 645 zł w 2016 r.⁴⁸

Rys. 3. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016.¹⁰⁹



Źródło: Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Podsumowanie raportu. Instytut Innowacyjna Gospodarka.

Systematyczny wzrost wartości refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (niewydolność serca) obserwuje się także na podstawie danych NFZ dostępnych na portalu „Zdrowe dane”. Zgodnie z dostępnymi danymi NFZ wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 wyniosła w 2019 roku 3,4 mld zł, natomiast w okresie styczeń-czerwiec 2020 roku - 1,4 mld zł.

Rys. 4. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50.¹¹⁰

Obserwowano systematyczny wzrost udziału wydatków związanych z leczeniem szpitalnym w całkowitych wydatkach związanych z refundacją świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 - od 84% w 2011 roku do 94% w 2019 roku.¹¹⁰

Patrząc na trend wzrostowy wydatków na przestrzeni lat można zakładać, że w 2025 roku NFZ na HF wyda 5,0 mld zł, z czego 4,7 mld zł (94%) będą stanowić koszty hospitalizacji chorych z powodu niewydolności serca (obliczenia własne na podstawie NFZ Zdrowe dane).¹¹⁰

Niedawna refundacja inhibitorów SGLT-2 w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową $LVEF \leq 50\%$ spowoduje częściowe ograniczenie wydatków NFZ na hospitalizacje chorych z niewydolnością serca. Należy zaznaczyć jednak, że z terapii inhibitorami SGLT-2 skorzystają jedynie chorzy z $LVEF \leq 50\%$, którzy stanowią ok. 60% wszystkich chorych z niewydolnością serca. Chorzy z HFpEF nadal nie mają dostępu do leków o udowodnionej skuteczności, uwzględnionych w najnowszych wytycznych klinicznych, a więc możliwości ich leczenia są w Polsce nadal ograniczone.

Zasadniczo uważa się, że chorzy z HFrEF częściej niż chorzy z HFpEF są hospitalizowani z powodu HF z uwagi na brak trudności diagnostycznych i mniej chorób współistniejących w tej grupie chorych. W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie wyników badań prospektywnych z okresem obserwacji ≥ 1 roku wykazano, że hospitalizacje z powodu HF wystąpiły u 44,1% chorych z HFrEF, 34,5% chorych z HFmrEF oraz u 38,2% chorych z HFpEF,⁴³ co sugeruje, że pomimo mniejszego ryzyka hospitalizacji niż w przypadku HFrEF, hospitalizacje z powodu HF u chorych z HFmrEF i HFpEF mogą nadal stanowić istotne obciążenie dla budżetu płatnika.

Oszacowane całkowite koszty pośrednie niewydolności serca w Polsce wyniosły 3,595 mld złotych w 2014 roku i wzrosły do 3,913 mld złotych w 2015 roku, co stanowiło wzrost o 8,9%. Konsekwencją utraty produktywności związanej z niewydolnością serca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1,089-1,197 mld złotych rocznie w zależności od roku.⁴⁸

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną

Niewydolność serca z frakcją wyrzutową LVEF>50% jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny o chorych, dla których do tej pory nie było dostępnej żadnej nowocześnie opcji terapeutycznej wpisuje się jako priorytet Ministra Zdrowia z 2018 r. „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu”.^{119,120} Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby.¹¹⁸

Zgodnie z najnowszymi publikacjami naukowymi oraz opinią ekspertów ochrony zdrowia w Polsce nowoczesna farmakoterapia oraz kompleksowa opieka nad pacjentami są podstawowymi narzędziami poprawy rokowania chorych z niewydolnością serca i zmniejszenia ich śmiertelności. Zastosowanie tych narzędzi wpływa również na ograniczenie liczby hospitalizacji. W rezultacie widoczne są korzyści dla indywidualnego chorego, społeczeństwa ale także gospodarki, przy czym dotyczą one zarówno ograniczenia kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich choroby.¹²¹

Polska zajmuje pierwsze miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców.¹⁰⁷ Wprowadzenie kompleksowych rozwiązań systemowych optymalizujących opiekę nad chorymi z niewydolnością serca - w tym przede wszystkim dostęp do technologii medycznych redukujących ryzyko hospitalizacji i zgonu na tę chorobę - spowoduje przesunięcie ciężaru opieki z trybu szpitalnego na przychodniowy.⁴⁸

Dotychczasowy brak nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >50% powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, która ma szansę zostać zaspokojona. Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami i MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby. Zmniejszenie skali występowania choroby poprzez zwiększenie dostępności nowoczesnych form terapii i poprawę organizacji opieki pozwoliłoby na ograniczenie części kosztów zarówno bezpośrednich (koszty hospitalizacji), jak i pośrednich (koszty przedwczesnych zgonów).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>50%, będzie wpisywać się w rekomendacje panelu ekspertów w ramach raportu Niewydolność serca w Polsce „Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji” z 2020 r. W raporcie wskazano, że występowanie niewydolności serca to narastający problem w obszarze zdrowia publicznego i jedno z najważniejszych wyzwań zdrowotnych w naszym kraju i na świecie. W ramach rekomendacji m.in. zwrócono uwagę na potrzebę poprawy dostępu chorych z niewydolnością serca do leczenia zgodnego z najnowszą wiedzą medyczną, zarówno tego farmakologicznego, jak i pozafarmakologicznego.

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 50% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych (patrz *Analiza kliniczna*) dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. redukcja ryzyka zgonu), ale również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji).

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w następujących wskazaniach:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
- Przewlekła niewydolność 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%);
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.¹⁶¹

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej) [REDACTED]

W badaniu klinicznym DELIVER¹²⁸ dapagliflozyna dodawana była do istniejącej terapii standardowej niewydolności serca, opartej na stosowaniu diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów. **W związku z powyższym w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi ACEI (lub ARB), beta-adrenolityków czy MRA, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.** Do momentu opublikowania nowych badań klinicznych dla empagliflozyny i dapagliflozyny, wytyczne praktyki klinicznej, m. in. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku podkreślały, że nie ma dowodów korzyści ze swoistego leczenia modyfikującego chorobę, a stosowanie ACEI (lub ARB), beta-adrenolityków czy MRA u pacjentów z HFpEF wynika z faktu stosowania tych grup leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub CAD, tj. chorób które stanowią podłoże HFpEF u ogromnej większości pacjentów.^{3,4}

Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF $>$ 50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600

pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „add-on”).

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

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Populacja (P) | dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA |
| Interwencja (I) | dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.)* |
| Komparator (C) | kontynuacja dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo) |
| Efekty zdrowotne (O) | ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • pilna wizyta z powodu niewydolności serca; • jakość życia, ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki/zmianę dawkowania, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • poszczególne zdarzenia niepożądane. |

| Kryterium | Charakterystyka |
|---------------|--|
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none">• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej |

NYHA - skala *New York Heart Association*; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); * dodawana do dotychczasowej terapii.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca (ang. *left ventricular*, LV) lub powiększeniem lewego przedsionka (ang. *left atrium*, LA) i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków [ang. *atrial fibrillation/flutter*, AF]) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W połączeniu ze wskazaniem już objętym refundacją, tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną oraz łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 50\%$), **stosowanie dapagliflozyny będzie możliwe u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca.**

Wnioskowana populacja obejmuje większą część populacji chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER. Do badania zostali włączeni chorzy w wieku co najmniej 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz z frakcją wyrzutową lewej komory większą niż 40%, dowiedzioną strukturalną chorobą serca (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; w przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków NT-proBNP ≥ 600 pg/ml). W badaniu dapagliflozyna dodawana była do istniejącej terapii standardowej niewydolności serca, opartej na stosowaniu diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów.

Do momentu opublikowania nowych badań klinicznych dla dapagliflozyny i empagliflozyny nie było dowodów korzyści ze swoistego leczenia modyfikującego chorobę u pacjentów z HFmrEF i HFpEF, a wytyczne praktyki klinicznej, m. in. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku opierały się na stosowaniu leków przyjmowanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub CAD, tj. chorób które stanowią podłoże HFmrEF i HFpEF u ogromnej większości pacjentów. W związku z powyższym **nowe badania kliniczne, w tym badanie DELIVER, uwzględniają zarówno pacjentów z HFmrEF, jak i HFpEF.**

Kryteria populacji wnioskowanej do refundacji są zgodne z uniwersalnymi kryteriami diagnostycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) z 2021 r. i 2023 r. oraz kryteriami kwalifikacji do badania DELIVER (z wyjątkiem LVEF). **Wnioskowana populacja jest spójna z subpopulacją chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF>50%) badania DELIVER.**

Wyższe stężenie NT-proBNP (>300 pg/ml) związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zgonu (NT-proBNP>300 pg/ml vs 125-300 pg/ml: 35,4% vs 16,2%),² a zatem **wnioskowana populacja obejmuje chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.**

- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) nie jest pojedynczym rozpoznaniem patologicznym, ale zespołem klinicznym manifestującym się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, obrzęki kostek i męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku.^{3,4} Niewydolność serca jest zespołem klinicznym **będącym końcowym wspólnym etapem wielu chorób sercowo-naczyniowych.**⁵

Obecna definicja HF obejmuje tylko te etapy choroby, w których jest ona jawna klinicznie. Bardzo często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych stwierdza się bezobjawowe nieprawidłowości budowy lub czynności serca [skurczową lub rozkurczową dysfunkcję lewej komory (ang. *left ventricle*, LV)], które są prekursorami jawnej klinicznie HF.⁶

Mimo znacznych postępów w zrozumieniu patofizjologii, wdrożenia szeroko zakrojonej profilaktyki i wprowadzenia nowoczesnych metod terapeutycznych (zachowawczych i zabiegowych) do leczenia, niewydolność serca stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny w rozwiniętych krajach Ameryki i Europy.⁵

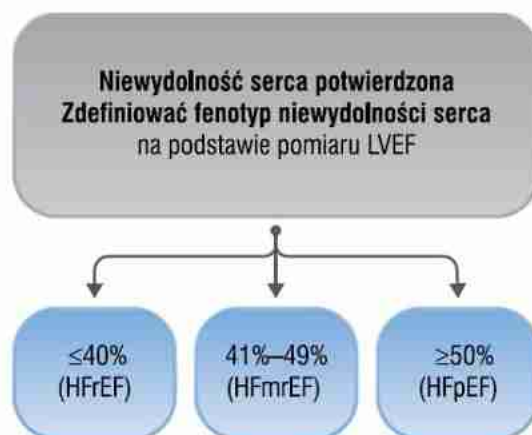
2.1.1 Klasyfikacja

Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Uzasadnieniem dla tego są pierwsze badania randomizowane, w których wykazano znaczną poprawę rokowania u pacjentów z HF i LVEF $\leq 40\%$. Niewydolność serca obejmuje jednak cały zakres LVEF. Podstawowa terminologia stosowana w klasyfikacji HF opiera się zatem na wynikach pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Chorzy z HF mogą mieć LVEF:

- **zmniejszoną**, tzn. $\leq 40\%$; jest to tzw. niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (**HF_rEF**)
- w przedziale 41-49%; jest to tzw. niewydolność serca z **łagodnie zmniejszoną** frakcją wyrzutową (**HF_{mr}EF**); w razie stwierdzenia innych cech strukturalnej choroby serca (takich jak np. zwiększony wymiar lewego przedsionka, przerost lewej komory lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napętniania lewej komory) rozpoznanie to jest bardziej prawdopodobne
- **prawidłową**, tzn. $\geq 50\%$; jest to tzw. niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (**HF_pEF**); do rozpoznania tej postaci HF konieczne są - obok stwierdzenia objawów podmiotowych i ewentualnie objawów przedmiotowych - obiektywne dowody nieprawidłowości budowy i/lub czynności serca odpowiadające dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i podwyższonym ciśnieniom napętniania lewej komory, w tym zwiększone stężenia peptydów natriuretycznych (im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HF_pEF).^{3,4}

HF może być również wynikiem dysfunkcji prawej komory.^{3,4}

Rys. 6. Podział niewydolności serca w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory.³



Tab. 3. Definicja niewydolności serca z obniżoną (HFrEF), łagodnie obniżoną (HFmrEF) i zachowaną (HFpEF) frakcją wyrzutową lewej komory.^{3,4}

| Kryteria | Ty niewydolności serca | | |
|----------|--|--|--|
| | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
| 1 | Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe* | Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe* | Objawy podmiotowe ± objawy przedmiotowe* |
| 2 | LVEF ≤40% | LVEF 41-49%** | LVEF ≥50% |
| 3 | - | - | Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napętniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych*** |

*Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnych stadiach HF (zwłaszcza w HFpEF) oraz u optymalnie leczonych pacjentów;

**rozpoznanie HFmrEF jest bardziej prawdopodobne, jeżeli stwierdza się inne cechy strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost LV lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napętniania LV);

***im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF.

Wyróżnia się zwykle dwie postacie kliniczne HF: przewlekłą niewydolność serca (ang. *chronic heart failure*, CHF) oraz ostrą niewydolność serca (ang. *acute heart failure*, AHF). Pojęcie CHF opisuje pacjentów, u których niewydolność serca rozpoznano już wcześniej lub objawy rozwijały się stopniowo. Jeżeli dojdzie do nasilenia CHF, nagle lub powoli, taki incydent można opisać jako „zdekompensowaną” HF.^{3,4}

Obecność i stan zaawansowania niewydolności serca klasyfikuje się w oparciu o ocenę struktury i stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego (rozwój i postęp choroby; wg klasyfikacji amerykański towarzystw *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* [AACF/AHA]) oraz ocenę nasilenia objawów i stopnia nietolerancji wysiłku

(klasyfikacja czynnościowa *New York Heart Association* [NYHA]).^{3,4,7} Porównanie klasyfikacji ACC/AHA i NYHA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie skali ACC/AHA (nieprawidłowości morfologiczne) oraz klasyfikacji NYHA (objawy związane z niewydolnością serca).^{3,4,7}

| Faza | Fazy niewydolności serca wg ACC/AHA | Klasa | Klasyfikacja czynnościowa NYHA |
|------|--|-------|--|
| A | Wysokie ryzyko HF, ale bez obecności strukturalnej choroby serca czy objawów klinicznych (np. choroby z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą, zespołem metabolicznym i otyłością, ekspozycją na czynniki kardi toksyczne, kardiomiopatią uwarunkowaną genetycznie lub dodatnim wywiadem rodzinnym dotyczącym kardiomiopatii). | | |
| B | Brak objawów przedmiotowych i podmiotowych HF i jedno z poniższych: obecność strukturalnej choroby serca, udokumentowane zwiększone ciśnienie napętniania, obecność czynników ryzyka i zwiększone stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, w przypadku braku konkurencyjnych diagnoz skutkujących podwyższeniem poziomu biomarkerów, takich jak ostry zespół wieńcowy, przewlekła choroba nerek, zator tętnicy płucnej lub zapalenie mięśnia osierdziowego) lub trwale podwyższone stężenie troponin sercowych. | I | Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca. |
| C | Strukturalna choroba serca z obecnymi lub występującymi w przeszłości objawami HF. | I | Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca. |
| | | II | Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca. |
| | | III | Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca. |
| | | IV | Nieemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia |

| Faza | Fazy niewydolności serca wg ACC/AHA | Klasa | Klasyfikacja czynnościowa NYHA |
|------|--|-------|---|
| | | | dyskomfortu. Objawy podmiotowe serca mogą występować w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu ulega zwiększeniu. |
| D | Znaczne objawy HF, które zakłócają codzienne życie, z nawracającymi hospitalizacjami pomimo prób optymalizacji leczenia. | IV | Niemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy podmiotowe serca mogą występować w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu ulega zwiększeniu. |

Różnicowanie pacjentów z HF na podstawie wartości LVEF jest ważne z powodu innych etiologii leżących u jej podłoża, różnic demograficznych, chorób współistniejących, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie.^{8,9}

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia niewydolności serca jest bardzo różnorodna. Przyczyny niewydolności serca są istotnie zróżnicowane (także w zależności od rejonu świata) i nie istnieje jeden spójny system ich klasyfikacji. U wielu chorych występuje wiele różnych nieprawidłowości zarówno w obrębie układu sercowo-naczyniowego, jak i poza nim, które mogą skutkować rozwojem niewydolności serca. Identyfikacja tych nieprawidłowości powinna być częścią schematu diagnostycznego, ponieważ wiele z nich potencjalnie można leczyć.¹⁰

Najczęstszą etiologią niewydolności serca w świecie zachodnim jest choroba niedokrwienna serca (ang. *ischemic heart disease*), gdzie niewydolność serca może wystąpić jako następstwo przebudowy pozawałowej serca. Co ważne, prawidłowy obraz naczyń wieńcowych stwierdzany w badaniu angiograficznym nie wyklucza niedokrwienną etiologią niewydolności serca, która może być spowodowana nieprawidłowościami w obrębie mikrokrażenia wieńcowego. Inne przyczyny niewydolności serca obejmują: nadciśnienie tętnicze, działanie toksyczne środków (w tym leków czy promieniowania), podłoże immunologiczne i uszkodzenie związane z zapaleniem, zaburzenia metaboliczne, nieprawidłowości genetyczne i nieprawidłowe stany obciążenia: m.in. nadciśnienie, wady zastawkowe i strukturalne nieprawidłowości mięśnia sercowego, patologie osierdzia i wsierdzia, stany związane z przeciążeniem objętościowym, tachy- i bradyarytmie. Rozpoznanie etiologii niewydolności serca jest warunkiem sine qua non, aby wdrożyć leczenie ukierunkowane przyczynowo.¹⁰

Niewydolność serca mogą powodować także choroby spoza układu sercowo-naczyniowego, np. przewlekłe choroby płuc (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc), ciężka niedokrwistość, marskość wątroby, nadczynność tarczycy czy cukrzyca.¹⁰

Przyczyną przewlekłej niewydolności serca (PNS) są choroby zaburzające napelnianie lub wyrzut krwi z komory lub komór. Podstawowe mechanizmy prowadzące do PNS:

- pierwotne upośledzenie kurczliwości - skutek choroby niedokrwienną serca lub kardiomiopatii rozstrzeniowej o różnej etiologii, spowodowane:

- uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (zawał, reakcje autoimmunologiczne, zakażenia, uszkodzenie toksyczne, odkładanie się substancji w kardiomiocytach [np. hemosyderyny, glikogenu] lub w przestrzeni międzykomórkowej [np. amyloidu], zaburzenia hormonalne, zaburzenia odżywiania, kardiomiopatie uwarunkowane genetycznie) i/lub
- obniżoną kurczliwość żywotnych obszarów mięśnia sercowego - 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 - wskutek chorób osierdzia, przerostu mięśnia sercowego, kardiomiopatii restrykcyjnej lub przerostowej;
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie.¹¹

Przyczyny HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową: choroba niedokrwienna serca (najczęściej w następstwie przebytego zawału serca), źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, kardiomiopatie. W odpowiedzi na spadek pojemności minutowej aktywowane są mechanizmy neurohormonalne z przewagą czynników naczynioskurczowych i powodujących retencję sodu i wody w ustroju. Po upływie miesięcy lub lat od zadziałania czynnika uszkadzającego mięsień sercowy dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego z postępującym poszerzeniem jamy lewej komory i pogłębieniem dysfunkcji skurczowej, co powoduje dalsze zmniejszenie pojemności minutowej i na zasadzie błędnego koła nasila aktywację neurohormonalną.¹¹

Przyczyny HF z zachowaną czynnością skurczową lewej komory: nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza z przerostem lewej komory), choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, kardiomiopatia przerostowa, kardiomiopatia restrykcyjna (np. w amyloidozie serca), zaciskające zapalenie osierdzia. Czynniki predysponujące: podeszły wiek, płeć żeńska i otyłość.¹¹

HF z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową jest postacią zróżnicowaną. Do tej kategorii zalicza się:

- 1) chorych z dominującą dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją skurczową, wykazujących poza tym wyraźne podobieństwo do chorych z NS z zachowaną czynnością skurczową
- 2) chorych z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, u których doszło do zwiększenia LVEF.¹¹

Przyczyny PNS ze zwiększoną pojemnością minutową serca: stany krążenia hiperkinetycznego - ciąża, ciężka niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <8 g/dl), nadczynność tarczycy, duże wrodzone lub nabyte przetoki tętniczo-żylne w krążeniu dużym, zaawansowana marskość wątroby, pierwotna lub wtórna czerwienica, choroba Pageta, choroba beri-beri, zespół rakowiaka. Na ogół PNS rozwija się, gdy krążenie hiperkinetyczne nakłada się na chorobę serca.¹¹

W patogenezie PNS odgrywają rolę mechanizmy kompensacyjne, służące utrzymaniu pojemności minutowej oraz ciśnienia perfuzyjnego w sytuacjach nieprawidłowego napętniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego:

1. mechanizmy hemodynamiczne:
 - a) mechanizm Starlinga - niekorzystnymi następstwami uruchomienia tego mechanizmu są: podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napętnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podwierzdziowej lewej komory,
 - b) przerost mięśnia sercowego - ukierunkowany na normalizację podwyższonego naprężenia w ścianie powiększonej lewej komory;
2. mechanizmy neurohormonalne - przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymanie sodu i wody; we krwi wzrasta:
 - stężenie katecholamin - głównie noradrenaliny, w mniejszym stopniu adrenaliny, dopaminy;
 - aktywność reninowa osocza, stężenie angiotensyny II i aldosteronu;
 - stężenie wazopresyny (ADH);
 - stężenie peptydów natiuretycznych (ANP, BNP) - mechanizm kompensacyjny.¹²

Powyższe zmiany występują w odpowiedzi na hipotensję, rozwijają się gdy maleje pojemność minutowa serca i w następstwie tego obniża się ciśnienie tętnicze.¹²

Po upływie miesięcy lub lat od zadziałani czynnika uszkodzającego mięsień sercowy dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego z poszerzeniem jamy lewej komory i pogłębieniem dysfunkcji skurczowej, co powoduje dalsze zmniejszenie pojemności minutowej i na zasadzie błędnego koła nasila aktywację neurohormonalną.¹²

W patogenezie objawów i progresji PNS uczestniczą także zaburzenia ogólnoustrojowe przyczyniające się do postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej: zaburzenia odruchowej regulacji układu krążenia i układu oddechowego, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, nieprawidłowości mięśni szkieletowych, upośledzenie czynności nerek, przewlekła aktywacja mechanizmów zapalnych, czynnościowy lub bezwzględny niedobór żelaza i niedokrwistość oraz zaburzenia hormonalne z przewagą procesów katabolicznych.¹²

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach. W zależności od rodzaju objawów dominujących w obrazie klinicznym, określa się niewydolność serca jako lewokomorową lub prawokomorową.¹²

Objawy są często niespecyficzne i nie pozwalają na różnicowanie HF i innych nieprawidłowości.^{3,4} Kluczem do wczesnego rozpoznania HF są objawy przedmiotowe i podmiotowe, ponieważ ich występowanie skłania do szukania porady lekarskiej.¹³ Objawy

niewydolności serca z podziałem na objawy podmiotowe i przedmiotowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca.^{3,4,12}

| Objawy podmiotowe | Objawy przedmiotowe |
|---|---|
| Typowe | Bardziej swoiste |
| <ul style="list-style-type: none"> duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku), <i>ortopnoe</i> (występuje 1-2 min po położeniu się i ustępuje w kilka minut po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej), napadowa duszność nocna (pojawia się o wiele później po położeniu się niż <i>orthopnoe</i>, budzi chorego ze snu i ustępuje znacznie wolniej, po ≥ 30 min), zmniejszona tolerancja wysiłku, męczliwość, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku, obrzęki okołokostkowe | <ul style="list-style-type: none"> zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, objaw wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca (rytm cwałowy), przemieszczenie uderzenia koniuszkowego |
| Mniej typowe | Mniej swoiste |
| <ul style="list-style-type: none"> kaszel nocny, świszczący oddech, uczucie pełności, utrata apetytu, splątanie (u osób starszych), depresja, kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia, <i>bendopnea</i> (duszność podczas schylania się, np. wiązanie butów) | <ul style="list-style-type: none"> wzrost masy ciała (>2 kg/tydzień), utrata masy ciała (w zaawansowanej HF), wyniszczenie, szmer sercowy, obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny), trzeszczenia nad płucami, zmniejszony przepływ powietrza i stłumienie wypuku u podstawy płuc (płyn w jamie opłucnej), tachykardia, niemiarowy puls, oddech Cheyne'a-Stokesa, powiększenie wątroby, wodobrzusze, zimne dystalne części kończyn, skąpomocz, niskie ciśnienie tętnicze |

U pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową (HF_rEF; w badaniu LVEF $<50\%$) w porównaniu do chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (HF_pEF) częściej występuje większa ilość objawów HF, jednak liczba objawów może się wahać co wykazano w retrospektywnej analizie w populacji 400 chorych w Niemczech. U pacjentów z HF_rEF często występuje duszność podczas wysiłku (87,0%), czasem również w spoczynku (11,7%).¹⁴

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Warszawie w latach 2014-2019 na grupie 2 601 chorych z HF wykazano, że HF_rEF i HF_pEF różniły się istotnie pod względem charakterystyki wyjściowej chorych, podczas gdy HF_{mr}EF znajdował się pośrodku widma HF, z tendencją do bycia mieszkanką charakterystyk chorych z HF_pEF i HF_rEF. Chorzy z HF_pEF w porównaniu z chorymi z HF_rEF i HF_{mr}EF byli starsi, rzadziej płci męskiej i rzadziej mieli

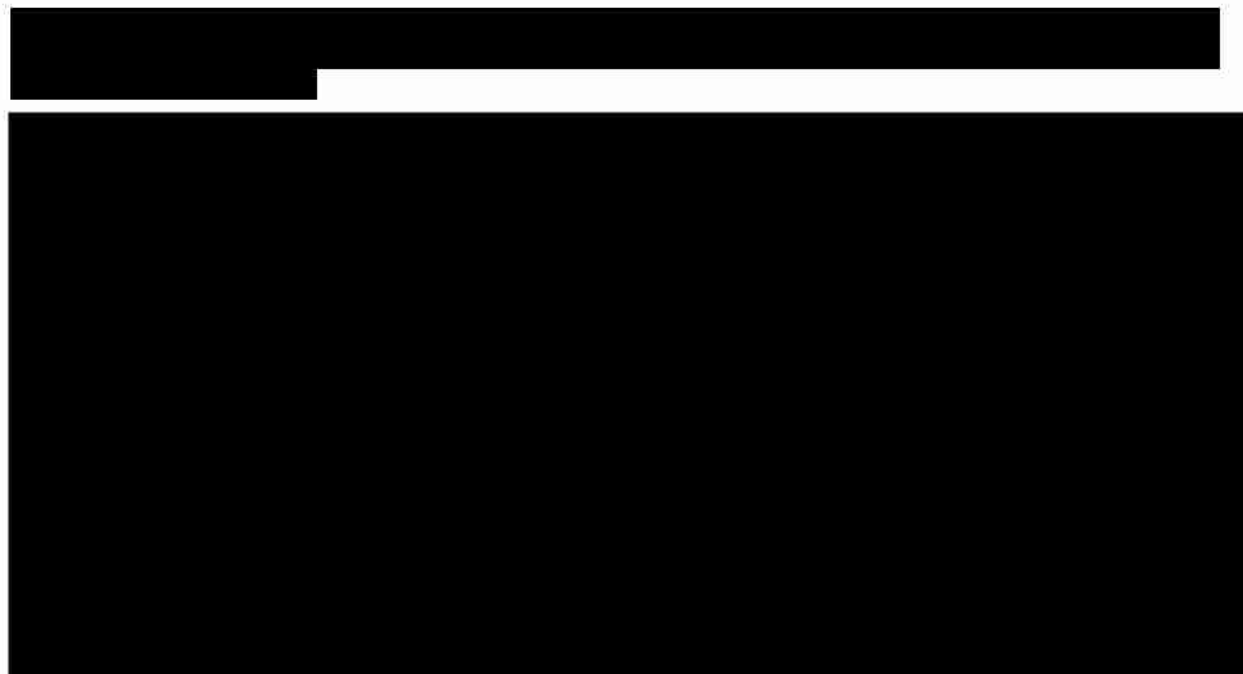
niedokrwinną etiologię HF, ale częściej mieli nadciśnienie, migotanie przedsionków, nowotwór oraz niedokrwistość. Chorzy z HFpEF byli także znacznie mniej intensywnie leczeni niż pacjenci z HFrEF.¹⁵ Ostatnie badania sugerują niejednorodność fenotypów klinicznych chorych z HFpEF, obejmujących różne cechy i mechanizmy patofizjologiczne.¹⁶

Charakterystyka pacjentów z HFmrEF jest zasadniczo bardziej zbliżona do HFrEF niż HFpEF, ponieważ są to częściej mężczyźni, osoby młodsze i częściej występuje u nich choroba sercowo-naczyniowa, natomiast rzadziej występuje migotanie przedsionków i pozasercowe choroby współistniejące.^{3,4}

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową różni się od HFrEF i HFmrEF pod tym względem, że pacjenci z HFpEF są często starsi, jest wśród nich więcej kobiet, a migotanie przedsionków, choroba sercowo-naczyniowa oraz niesercowo-naczyniowe choroby współistniejące występują częściej u pacjentów z HFpEF niż z HFrEF.^{3,4}

Na HFpEF chorują zwykle osoby starsze, częściej kobiety, obciążone licznymi chorobami towarzyszącymi, między innymi nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków, zespołem metabolicznym (otyłością, cukrzycą typu 2), przewlekłą chorobą nerek, niedokrwistością, zaburzeniami snu (np. bezdechem śródsennym) czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Starsze osoby mogą lekceważyć objawy HFpEF i traktować je jako normalne objawy starzenia się. Podobnie otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób, które niełatwo powiązać z HFpEF. Istotnym problemem pozostaje zatem identyfikacja pacjenta z HFpEF i postawienie prawidłowej diagnozy. Często pacjent z HFpEF nie zostaje zdiagnozowany, gdyż objawy HFpEF są przypisywane innym chorobom towarzyszącym.¹⁷

Na poniższym wykresie przedstawiono porównanie częstości występowania chorób współistniejących u chorych z HFpEF, HFmrEF i HFrEF na podstawie badania BIostat-CHF.¹⁸



W poniższej tabeli przedstawiono porównanie częstości występowania chorób współistniejących w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z HF z LVEF>40%.

Tab. 6. Częstości występowania chorób współistniejących w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z HF z LVEF >40%.

| Badanie | HTN | Otyłość | Cukrzyca | CKD | COPD | CAD/MI | AF | Anemia |
|---|-----|---------|----------|-----|------|--------|-----|--------|
| DELIVER ¹²⁸ LVEF >40% (N=6 263) | 89% | 45% | 45% | 49% | - | - | 57% | - |
| EMPEROR- Preserved ¹⁹ LVEF >40% (N=5 988) | 90% | 45% | 49% | 50% | 35% | 13% | 52% | 14% |
| PARAGON- HF ²⁰ LVEF ≥45% (N=4 796) | 96% | 49% | 43% | 49% | 43% | 14% | 53% | 15% |
| TOPCAT LVEF ≥45% (N=3 445) ²¹ | 91% | 55% | 32% | 39% | 59% | 12% | 35% | - |
| I-PRESERVE ²² LVEF ≥45% (N=4 128) | 88% | 41% | 27% | 30% | 38% | - | 29% | 12% |
| CHARM- Preserved ²³ LVEF >40% (N=3 023) | 64% | 38% | 28% | 35% | 33% | - | 29% | 27% |

HTN - nadciśnienie, CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*), COPD - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*), CAD - choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*), MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*), AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*).

W niewydolności serca bardzo duże znaczenie mają choroby współistniejące. Choroby współistniejące wpływają na proces diagnostyczny HF, nasilają objawy HF i pogarszają jakość życia, przyczyniają się do zwiększenia liczby hospitalizacji i większej śmiertelności (stanowiąc przyczynę ponownych przyjęć do szpitala). Mogą również wpływać na leczenie HF - niektóre leki stosowane w HF są przeciwwskazane u pacjentów z danymi chorobami współistniejącymi. Ponadto, leki stosowane w leczeniu chorób współistniejących mogą prowadzić do pogorszenia niewydolności serca.^{8,9}

Wpływ na jakość życia w niewydolności serca jest istotnym elementem przebiegu choroby oraz procesu leczenia, obniża bowiem poziom życia pacjentów w szerokim zakresie, istotnie większym niż inne choroby przewlekłe. Wpływ HF na jakość życia wynika z obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych, poczucia bezpośredniego zagrożenia życia oraz wielokrotnych hospitalizacji. HF ma wpływ na wszystkie fundamentalne strefy życia. Pacjenci odczuwają skutki objawów podmiotowych. U chorych z HF częściej występują zaburzenia na poziomie emocjonalnym, w szczególności wysoki poziom lęku oraz depresja. W sferze społecznej, HF może powodować pogorszenie kontaktów społecznych oraz relacji z bliskimi, a także trudności w codziennym życiu zawodowym.²⁴

Chorzy z HFpEF mają słabą jakość życia, zbliżoną lub gorszą niż chorzy z HF inną niż pEF (patrz poniższa tabela).³⁹ Wykazano, że pod kątem różnych domen kwestionariusza KCCQ,

chorzy z HFpEF mają więcej ograniczeń fizycznych, wyższą częstość i nasilenie objawów choroby oraz największe ograniczenie społeczne w porównaniu z HFrEF i HFmrEF ($p < 0,001$).¹⁸ Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu PARAGON-HF.²⁵ Ponadto wykazano gorsze średnie wyniki w skali MLHFQ u chorych z HFpEF w porównaniu z HFrEF ($36,5 \pm 20,7$ vs. $30,8 \pm 18,5$).⁶⁹ Ponadto w analizie jakości życia w czasie (badanie Alberta HEART, $N=621$) u chorych z HFpEF wynik kwestionariusza KCCQ-OSS po 12 miesiącach był niższy niż u chorych z HFrEF ($p=0,15$).²⁶

Tab. 7. Badania porównujące jakość życia u chorych z HFpEF i chorych z HF innym niż pEF.

| Kraj | Rodzaj badania | Populacja | Kwestionariusz | Jakość życia HFpEF vs HF inna niż pEF)? |
|--------------------------|--|--|--|---|
| Kosowo ²⁷ | Prospektywne kohortowe | Chorzy z klinicznym rozpoznaniem zastoinowej HF o etiologii niedokrwiennej lub innej niż niedokrwienna i NYHA I-III (N=59) | MLHFQ | ns |
| Niemcy ²⁸ | Prospektywne kohortowe | Klinicznie stabilni chorzy ambulatoryjni z HF i grupa kontrolna bez HF (N=17) | EQ-5D VAS, SF-36 | ✓ |
| Świat ²⁵ | Analiza post-hoc badania interwencyjnego | Chorzy z objawową HFpEF (N=4 735) | KCCQ | ✓ |
| Chiny ⁷⁶ | Badanie przekrojowe | Chorzy z HF (N=251) | MLHFQ | × |
| UK ²⁹ | Prospektywne kohortowe | Chorzy z prawdopodobną HFpEF (N=93) | KCCQ, EQ-5D-5L VAS | ns |
| Hiszpania ⁶⁹ | Retrospektywne kohortowe | Chorzy z kliniki HF (N=162) | MLHFQ | ✓ |
| Świat ⁸⁵ | Prospektywne kohortowe | Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem HF zgłaszający się do poradni lub szpitala (N=4 764) | KCCQ-12-SS | ns |
| Szwajcaria ³⁰ | Analiza post-hoc badania interwencyjnego | Chorzy z objawową HF (N=122) | DASI, MLHFQ, SF-12, GDS, test psychiczny | ns |
| Kanada ²⁶ | Prospektywne kohortowe | Patients with HF from a variety of different clinics and the community (N=191) | KCCQ | ns |
| Europa ¹⁸ | Prospektywne kohortowe | Patients in the BIostat-CHF study across 11 European countries (N=556) | KCCQ, EQ-5D VAS | ✓ |
| USA ³¹ | Prospektywne kohortowe | Consecutive patients hospitalised with ADHF (N=96) | KCCQ, SF-12, EQ-5D-5L | ✓ |

✓ jakość życia u chorych z HFpEF istotnie statystycznie gorsza niż u chorych z HF innym niż pEF; × jakość życia u chorych z HFpEF istotnie statystycznie lepsza niż u chorych z HF innym niż pEF; ns - brak różnic istotnych statystycznie; ADHF - ostra zdekompensowana niewydolność serca (ang. *acute decompensated heart failure*); DASI - *Duke Activity Status Index*; EQ-5D - *EuroQol-5 dimension*; EQ-5D VAS - *EuroQol-5 dimension visual analogue scale*; GDS - *Geriatric Depression Scale*; KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; MLHFQ - *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; SF-36 - *short form-36*.

Przebieg naturalny

Objawy PNS mogą się pojawiać na podłożu wielu chorób, zwykle rozwijających się przez wiele lat, co obrazuje klasyfikacja ACC/AHA (patrz rozdz. 2.1.1).¹²

Przewlekła niewydolność serca jest chorobą postępującą. Stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa, a stopień jej pogorszenia stanowi podstawę powszechnie stosowanej klasyfikacji niewydolności serca wg NYHA (patrz rozdz. 2.1.1).¹²

Pogłębieniu PNS sprzyja głównie nieleczona lub leczona nieskutecznie choroba podstawowa, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze.¹²

W przebiegu PNS mogą występować zaostrzenia z przyczyn takich jak:

- ostry zespół wieńcowy (OZW),
- 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: nadmierna podaż sodu i płynów; stosowanie leków o ujemnym działaniu chronotropowym lub inotropowym, kardi toksycznych, powodujących zatrzymanie sodu i wody, zaburzenia czynności tarczycy;
- nadużywanie alkoholu,
- używanie kokainy.¹²

Powikłania

Do powikłań przewlekłej niewydolności serca zalicza się:

- nagłą śmierć sercową - przyczyna 64% zgonów u chorych w klasie II NYHA, ~59% u chorych w klasie III NYHA i ~33% u chorych w klasie IV NYHA;
- migotanie przedsionków - występuje u 10-30% chorych z PNS w II lub III klasie NYHA, u 40-50% chorych z PNS w IV klasie NYHA oraz u ~4% z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. Jeśli powoduje zaostrzenie wydolności serca, hipotensję lub nasilenie dolegliwości dławicowych, zalecana jest natychmiastowa kardiowersja elektryczna. Przy podejmowaniu decyzji o kardiowersji planowej bierze się pod uwagę czas trwania arytmii, wielkość lewego przedsionka i ewentualnie obecność w nim skrzepliny;
- zatorowość obwodowa, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego.¹²

Rokowania

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca.

Tab. 8. Czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca.^{12,32}

| Demograficzne | Kliniczne | Elektrofizjologiczne | Czynnościowe | Laboratoryjne | Wyniki badań obrazowych |
|---|--|--|---|---|--|
| zaawansowany wiek* | niedociśnienie* | tachykardia, nieprawidłowe załamki Q | zmniejszona praca, mały maksymalny VO_2 * | istotne zwiększenie stężenie BNP lub NT-proBNP* | mała LVEF* |
| etiologia niedokrwienna* | czynnościowa klasa III-IV wg NYHA | szerokie zespoły QRS* | | hiponatremia* | |
| resuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia* | wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF* | przerost lewej komory, złożone arytmie komorowe* | | zwiększone stężenie tropomin* | |
| słaba współpraca chorego z lekarzem | rzężenia na polami płucnymi | mała zmienność rytmu serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera | krótki dystans testu 6-minutowego marszu | niedokrwistość | zwężenie zastawki aortalnej |
| depresja | mały BMI | migotanie przedsionków | oddech Cheyne'a i Stokesa | cukrzyca | zwiększona objętość lewej komory |
| | przewlekła obturacyjna choroba płuc | naprzemienność fali T | | zwiększone stężenie bilirubiny | restrykcyjny profil napelniania lewej komory |
| | zaburzenia oddychania związane ze snem | | | zwiększone stężenie kwasu moczowego | upośledzona czynność prawej komory |

*silny czynnik rokowniczy

BMI (ang. *body mass index*) - wskaźnik masy ciała; VO_2 - pochłanianie tlenu

Rokowanie u pacjentów z HF uległo znacznej poprawie od czasu opublikowania wyników pierwszych prób klinicznych dotyczących leczenia HF. Jednakże rokowanie w HF w dalszym ciągu jest złe, a jakość życia (ang. *quality of life*) pacjentów także jest niska. **Poprawa rokowania obserwowana w ostatnich latach (m.in. w badaniu Framingham³³) jest ograniczona do pacjentów z HFrEF, z uwagi na ograniczone możliwości leczenia chorych z HFmrEF i HFpEF.**^{3,4}

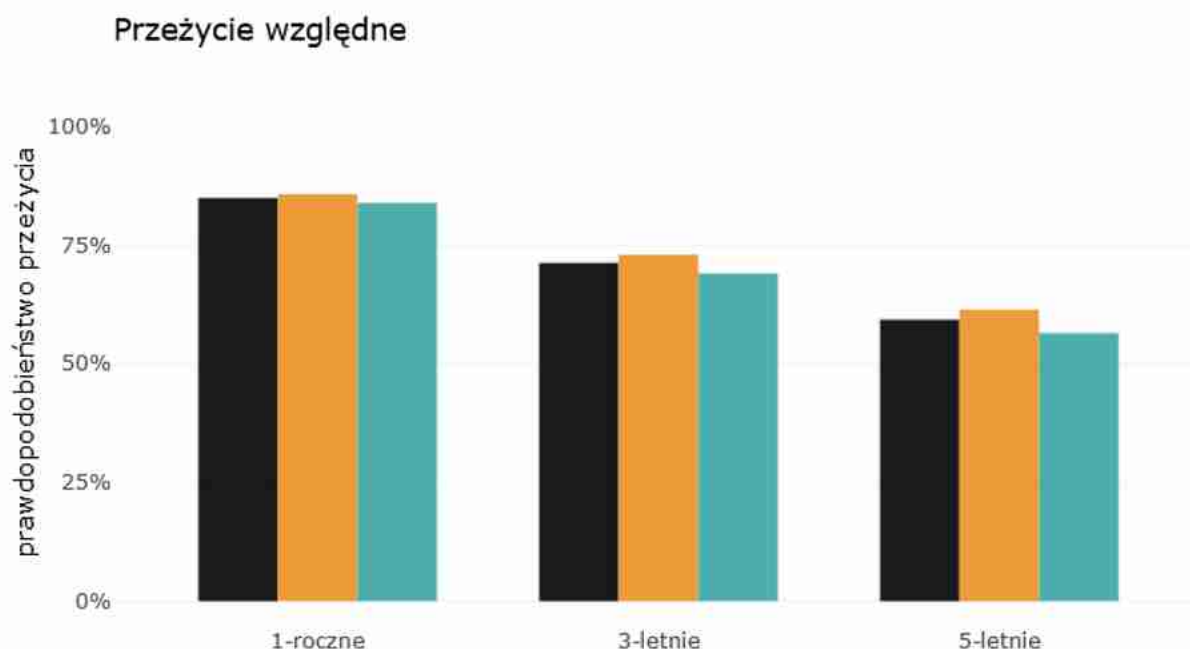
W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA. Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W badaniu ESC-HF 12-miesięczne ryzyko zgonu chorych leczonych ambulatoryjnie i chorych hospitalizowanych wynosiło odpowiednio 7% i 17%. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.¹²

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%, a w HFrEF - na 10-15%. Wyniki niektórych badań wskazują, że u chorych 65 r.ż. zagrożenie zgonem w obu postaciach PNS staje się podobne.¹²

Zgodnie z wynikami badania Framingham zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowił 70% i 77% przyczyn zgonów odpowiednio u kobiet i mężczyzn z HFrEF oraz 49% i 39% odpowiednio u kobiet i mężczyzn z HFpEF.³⁴

Umieralność w badaniach obserwacyjnych jest większa niż w próbach klinicznych.³⁵ W kohorcie rejestru Olmsted w Stanach Zjednoczonych umieralność w rocznej i 5-letniej obserwacji po rozpoznaniu u pacjentów z wszystkimi typami HF wynosiła w latach 2000-2010 odpowiednio 20% i 53%.³⁶ W badaniu, w którym dokonano łącznej analizy kohort z badań *Framingham Heart Study* i *Cardiovascular Health Study*, stwierdzono, że umieralność w ciągu 5 lat od rozpoznania wynosiła 67%.³⁷ Przeżywalność wśród kobiet jest lepsza niż wśród mężczyzn, mimo iż u kobiet rzadziej stosuje się leczenie oparte na dowodach z badań naukowych.^{3,4,38}

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia co roku umiera 142 tys. chorych, a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59%.⁹⁴

Rys. 8. Wskaźniki przeżycia chorych z niewydolnością serca.⁹⁴

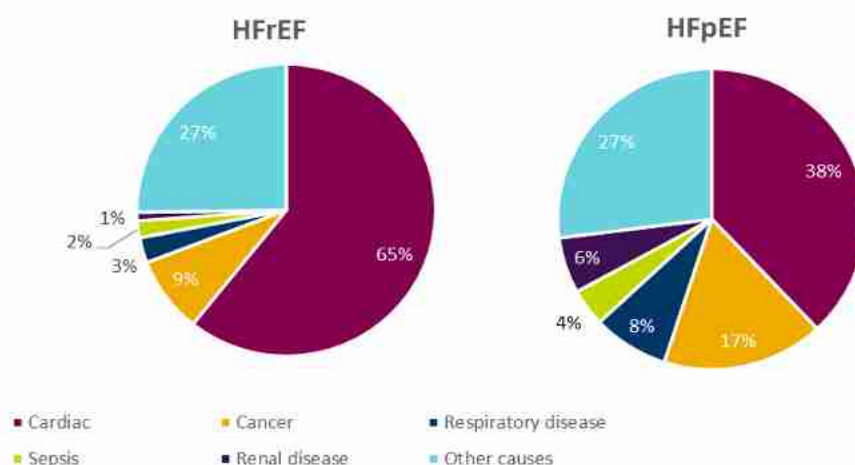
Ogólne rokowanie w HFmrEF jest lepsze niż w HFrEF. Należy zauważyć, że pacjenci z czasem często przechodzą z pierwszej do drugiej grupy ze względu na zmniejszenie frakcji wyrzutowej, a u pacjentów, u których nastąpi progresja od HFmrEF do HFrEF, rokowanie jest gorsze niż u pacjentów, u których frakcja wyrzutowa jest stabilna lub przechodzi do wyższej kategorii.^{3,4}

Zasadniczo uważa się, że przeżywalność w HFpEF jest większa niż HFrEF, ale większość badań obserwacyjnych wskazuje, że ta różnica jest niewielka.^{36,37,39,40} Natomiast w dużej metaanalizie MAGGIC stwierdzono, że skorygowane ryzyko zgonu u pacjentów z HFpEF było znacznie mniejsze niż u pacjentów z HFrEF.^{3,4,41}

W największym odnalezionym badaniu prospektywnym opublikowanym w 2017 roku, w którym analizowano 18 299 chorych z HFpEF, 3 285 chorych z HF mrEF i 18 398 chorych z HFrEF wykazano, że 5-letnie przeżycie chorych z HFpEF, HFmrEF i HFrEF po hospitalizacji z powodu HF jest zbliżone i wynosi ok. 25%.⁴²

Co więcej, przeprowadzona ostatnio metaanaliza wyników 21 badań prospektywnych z okresem obserwacji ≥ 1 roku wykazała zbliżone ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z HFpEF i HFrEF (wyniki w modelu efektów losowych z uwagi na heterogeniczność badań: OR=1,03 [95%CI: 0,90; 1,17], p=ns).⁴³

Porównanie przyczyn zgonów u chorych z HFrEF oraz HFpEF przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 9. Ponowne hospitalizacje i zgony w przypadku różnych rodzajów HF.⁷⁵

Ponowne hospitalizacje i zgony są częste w przypadku wszystkich rodzajów HF.

Po rozpoznaniu HF pacjenci są hospitalizowani przeciętnie raz w roku. Ze względu na wzrost populacji, jej starzenie się oraz zwiększającą się częstość występowania chorób współistniejących można oczekiwać, że w przyszłości bezwzględna liczba hospitalizacji z powodu HF znacznie się zwiększy, być może nawet o 50% w ciągu najbliższych 25 lat.^{3,4}

2.1.4 Rozpoznawanie

Niewydolność serca rozpoznaje się, gdy występują typowe objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe oraz stwierdza się obiektywne cechy skurczowej (LVEF <40%) lub rozkurczowej dysfunkcji serca w warunkach spoczynkowych, zwykle za pomocą echokardiografii. Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnym stadium choroby, zwłaszcza w HF

z zachowaną albo umiarkowanie zmniejszoną LVEF i u chorych leczonych diuretykami. Istotną przesłanką dysfunkcji jest zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu, a także poprawa stanu klinicznego po leczeniu farmakologicznym typowym dla HF.¹¹

W algorytmie postępowania przy podejrzeniu HF miejsce echokardiografii zależy od dostępności oznaczenia peptydów natriuretycznych:

- 1) możliwy szybki pomiar ich stężenia - echokardiografię wykonaj jedynie u chorych ze zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych,
- 2) nie jest dostępne - badanie echokardiograficzne na wcześniejszym etapie.¹¹

Rozpoznanie HF_rEF wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF \leq 40%). Frakcję wyrzutową ocenia się najczęściej za pomocą echokardiografii.^{3,4}

Rozpoznanie HF_{mr}EF wymaga obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz łagodnie obniżonej EF (41%-49%). Stwierdzenie zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP \geq 35 pg/ml lub NT-proBNP \geq 125 pg/ml) oraz innych cech strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost lewej komory lub echokardiograficzne parametry napełniania LV) powoduje, że rozpoznanie jest bardziej prawdopodobne, ale nie jest wymagane do postawienia diagnozy, jeżeli zmierzona wartość LVEF nie budzi wątpliwości.^{3,4}

Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych w osoczu zaleca się jako początkowy test diagnostyczny u pacjentów z objawami sugerującymi HF w celu wykluczenia tego rozpoznania. Zwiększone stężenie przemawia za rozpoznaniem HF, jest przydatne w ocenie rokowania oraz może ukierunkować dalszą diagnostykę kardiologiczną. Należy jednak zauważyć, że istnieje wiele możliwych przyczyn zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych, zarówno sercowo-naczyniowych, jak i innych niż sercowo-naczyniowe, które mogą zmniejszać dokładność diagnostyczną tych oznaczeń. Należą do nich migotanie przedsionków, starszy wiek oraz ostra lub przewlekła choroba nerek. Odwrotnie, stężenie peptydów natriuretycznych może być nieproporcjonalnie małe u otyłych pacjentów.^{3,4}

Rozpoznanie HF_pEF pozostaje trudne. Różne kryteria diagnostyczne zaproponowane przez towarzystwa naukowe i w próbach klinicznych różnią się bardzo pod względem czułości i swoistości rozpoznawania HF_pEF. Ostatnio w celu ułatwienia rozpoznawania tego stanu zaproponowano dwa algorytmy oparte na skalach (H2FPEF i HFA-PEFF).⁴⁴ Mimo iż możliwość powszechnego wykorzystywania tych skal była oceniana w różnych próbach klinicznych i kohortach o charakterze obserwacyjnym, ich sprawność diagnostyczna była zróżnicowana. Obie skale przypisują znaczny odsetek pacjentów z podejrzeniem HF_pEF do kategorii pośredniego prawdopodobieństwa, w której proponuje się dodatkowe testy diagnostyczne. A zatem, w zależności od tego, którą skalę się stosuje, różni pacjenci będą kierowani na dodatkowe badania lub przypisywani do kategorii HF_pEF. Co więcej, lekarze mogą nie mieć dostępu do wszystkich specjalistycznych testów zalecanych w ramach poszczególnych algorytmów diagnostycznych. Ogranicza to możliwości szerokiego wykorzystywania tych skal w praktyce klinicznej i wskazuje na wciąż występującą niepewność rozpoznawania HF_pEF.^{3,4}

Utrudniona diagnostyka powoduje że najczęściej pacjenci z HF_pEF diagnozowani są dopiero w szpitalu. Badania przeprowadzone w Kanadzie i Wielkiej Brytanii wykazały, że lekarze podstawowej opieki zdrowotnej nie czuli się komfortowo, stawiając diagnozę HF_pEF

(lub HFrEF) bez udziału specjalisty oraz że istniały znaczne luki w wiedzy na temat rozpoznawania i leczenia HFpEF.^{45,46} W konsekwencji wykazano, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z HFpEF jest diagnozowany w warunkach szpitalnych w porównaniu z pacjentami z HFrEF (odpowiednio 67,6% vs. 55,3%; $p < 0,001$).⁴⁷

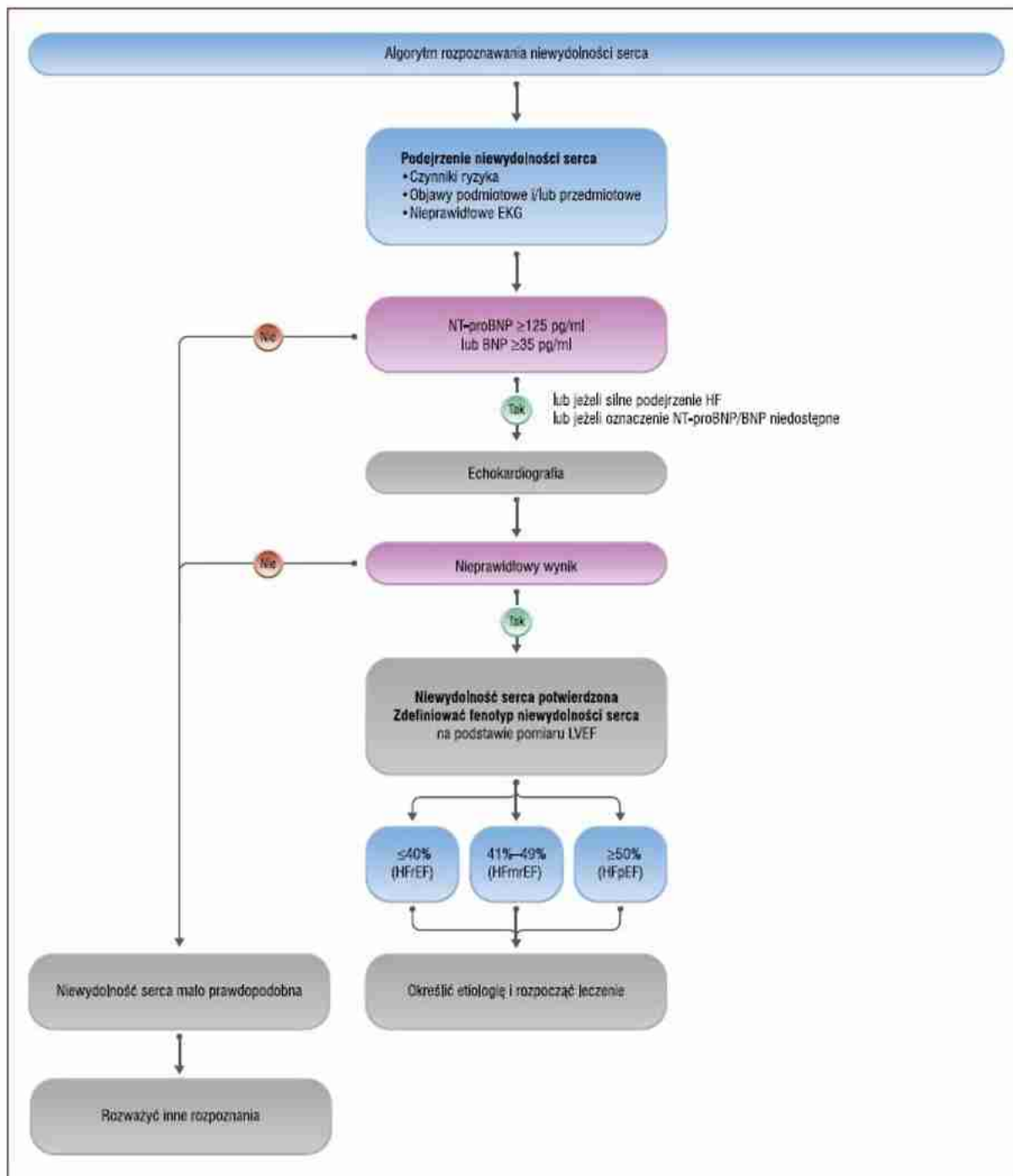
W wytycznych ESC z 2021 roku w ramach rozpoznania HFpEF zaleca się uproszczone, pragmatyczne podejście bazujące na wspólnych głównych elementach wcześniejszych kryteriów diagnostycznych i kładące nacisk na najczęściej wykorzystywane parametry dostępne klinicystom. To uproszczone podejście diagnostyczne rozpoczyna się od oceny prawdopodobieństwa choroby przed testem. Rozpoznanie powinno obejmować następujące elementy:

4. Objawy podmiotowe i przedmiotowe HF;
5. LVEF $\geq 50\%$ ²;
6. Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napelniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych.^{3,4}

W rozpoznaniu HF pomocne mogą być również dane z wywiadu wskazujące na występowanie w przeszłości chorób układu sercowo-naczyniowego jako potencjalnych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego.³²

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego w rozpoznawaniu niewydolności serca zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 r.^{3,4}

² Należy podkreślić, że pacjentów z wywiadem istotnie obniżonej LVEF ($\leq 40\%$), u których później stwierdza się LVEF $\geq 50\%$, należy zaliczać do grupy „HFrEF z poprawą” (*recovered HFrEF*) lub „HF z poprawą LVEF” (*HF with improved LVEF*), a nie HFpEF. U takich pacjentów zaleca się kontynuację leczenia HFrEF. Nie wiadomo, czy rozpoczynanie leczenia HF u pacjentów, u których nastąpiła poprawa LVEF, przynosi korzyści. U pacjentów z HFpEF obserwuje się na ogół stabilną LVEF, ale wśród pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpiło kliniczne wskazanie do ponownego badania echokardiograficznego, u mniej więcej jednej trzeciej stwierdza się zmniejszenie LVEF.^{3,4}

Rys. 11. Algorytm diagnostyczny rozpoznawania HF.^{3,4}

BNP - peptyd natriuretyczny typu B; EKG - elektrokardiogram; HFmrEF - niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B.

Przy rozpoznawaniu niewydolności stosuje się następujące badania pomocnicze:

1. Badania laboratoryjne:

- stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu - w praktyce ma znaczenie głównie dla wykluczenia HF, przy stężeniu poniżej wartości odcięcia: BNP <math>< 35</math>

pg/ml, NT-proBNP <125 pg/ml - PNS mało prawdopodobne (u chorego bez ostrego początku objawów); przy szybkim narastaniu objawów wartości odcięcia wynoszą: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml, śródkowy fragment proANP (MR-proANP) <120 pmol/l;

- niedokrwistość (nasilająca lub wywołująca PNS) albo zwiększony hematokryt (np. w POChP, wadach serca z prawo-lewym przeciekiem);
 - hip- lub hipokaliemia oraz zwiększone stężenie kreatyniny mogą być skutkami ubocznymi stosowanym leków;
 - zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu - u chorych z zastojem żylnym w krążeniu dużym, z powiększeniem wątroby;
 - wykładniki niedoboru żelaza, najczęściej o charakterze czynnościowym;
 - w razie wskazań dodatkowo pomiary stężenia dimeru D (zatorowość płucna), troponin sercowych i TSH w krwi;
2. EKG - zwykle ujawnia cechy choroby podstawowej (choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu lub przewodzenia, przerostu lub przeciążenia serca);
 3. RTG klatki piersiowej - zwykle stwierdza się powiększenie serca, cechy zastojów płucnego, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych;
 4. Echokardiografia - podstawowe badanie w diagnostyce PNS; umożliwia ocenę:
 - czynności skurczowej lewej komory - analiza odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej metodą Simposna;
 - czynności rozkurczowej lewej komory;
 - nieprawidłowości anatomicznych;
 5. Koronarografia - wskazana przy podejrzeniu choroby niedokrwiennej serca, po nagłym zatrzymaniu krążenia o niejasnej przyczynie, przy groźnym komorowym zatrzymaniu rytmu lub PNS odpornej na leczenie lub o niejasnej etiologii, przed planowanym zabiegiem kardiochirurgicznym;
 6. Próba wysiłkowa - u chorych z PNS zmniejszenie szczytowego minutowego zużycia tlenu <12-14 ml/kg/min jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym; wykluczenie HF - prawidłowy wynik próby wysiłkowej z maksymalnym obciążeniem u osoby nieleczzonej;
 7. TK wielonarządowa i MR - rozpoznawanie przyczyn PN i diagnostyka różnicowa, gdy inne metody nie pozwoliły ustalić rozpoznania;
 8. Biopsja endomiokardialna - wskazanie w przypadku niejasnej przyczyny HF i podejrzenie choroby wymagającej swoistego leczenia.¹²

2.1.5 Epidemiologia

Niewydolność serca jest chorobą występującą w polskim społeczeństwie coraz częściej, a umieralność nią spowodowana rośnie. Tendencje są odwrotne w porównaniu z ogółem chorób krążenia, w tym niedokrwinną chorobą serca czy chorobami naczyń mózgowych.

Niekorzystnym trendom epidemiologicznym HF towarzyszy niska świadomość społeczna choroby, zarówno objawów, jak i konsekwencji zdrowotnych.⁴⁸

Chorobowość i zapadalność

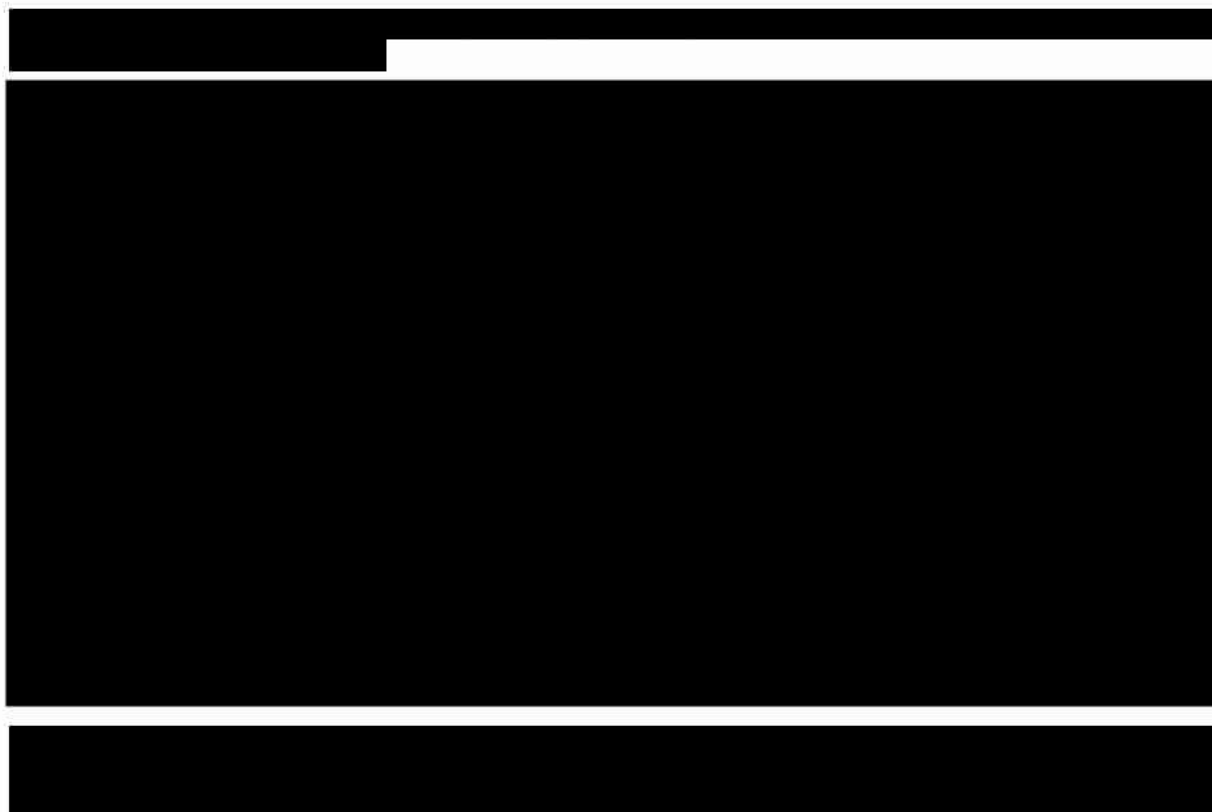
W krajach rozwiniętych skorygowana względem wieku zapadalność na HF może się zmniejszać, co zapewne odzwierciedla lepsze leczenie choroby sercowo-naczyniowej, ale z powodu starzenia się populacji łączna zapadalność ulega zwiększeniu.^{3,4}

Obecnie zapadalność na HF w Europie wynosi mniej więcej 3/1000 osobolat (uwzględniając wszystkie grupy wiekowe) lub mniej więcej 5/1000 osobolat u osób dorosłych. Wydaje się, że częstość występowania HF u osób dorosłych wynosi 1%-2%.³⁴ Ponieważ w badaniach uwzględnia się zwykle tylko rozpoznane przypadki, rzeczywista częstość występowania jest prawdopodobnie większa.^{3,4}

Częstość występowania HF zwiększa się z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku <55 lat do >10% wśród osób w wieku 70 lub więcej lat.^{3,4}

Zasadniczo uważa się, głównie na podstawie badań obejmujących hospitalizowanych pacjentów, że wśród osób z HF u mniej więcej 50% występuje HF_rEF, a u pozostałych 50% HF_pEF/HF_mrEF.^{49,50,51,52} W badaniu *Get With the Guidelines* (GWTG-HF) wykazano, że wśród 110 621 analizowanych chorych z USA 50% miało HF_rEF, 14% - HF_mrEF i 36% - HF_pEF.⁵³ W rejestrze ESC (*ESC Long-Term Registry*) w warunkach ambulatoryjnych stwierdzono, że u 60% pacjentów występowała HF_rEF, u 24% HF_mrEF, a u 16% HF_pEF.^{3,4,54}

Istnieją istotne różnice w częstości występowania HF_pEF w populacji ogólnej w różnych badaniach (11,5%-88,6%, średnia 38,5%; patrz poniższy rysunek), prawdopodobnie z powodu różnic w definicji HF_pEF (LVEF_≥40% vs. LVEF_>45% vs. LVEF_≥50% vs. LVEF_>50%), rodzaju badania, miejscu praktyki (szpital vs. ambulatorium) i położenia geograficznego.



[REDACTED]

Uważa się, że HFpEF jest dominującą przyczyną wzrostu ogólnej częstości występowania HF.⁸⁹ Retrospektywne badanie kohortowe rzeczywistych danych z Hiszpanii, analizujące okres od 2013 do 2019 r., wykazało, że roczna częstość występowania HFpEF wzrosła o ponad 12% w tym przedziale czasowym.⁶⁷ Na wzrost ogólnej częstości występowania HFpEF oraz na rosnący odsetek HF spowodowanych HFpEF prawdopodobnie przyczynia się kilka czynników, w tym wydłużenie oczekiwanej długości życia i starzenie się populacji, wzrost współistniejących chorób serca i innych chorób oraz częstsze rozpoznanie kliniczne HFpEF.⁹⁰ Epidemiologia HF zmienia się i systematycznie rośnie udział HFpEF w niewydolności serca. [REDACTED]

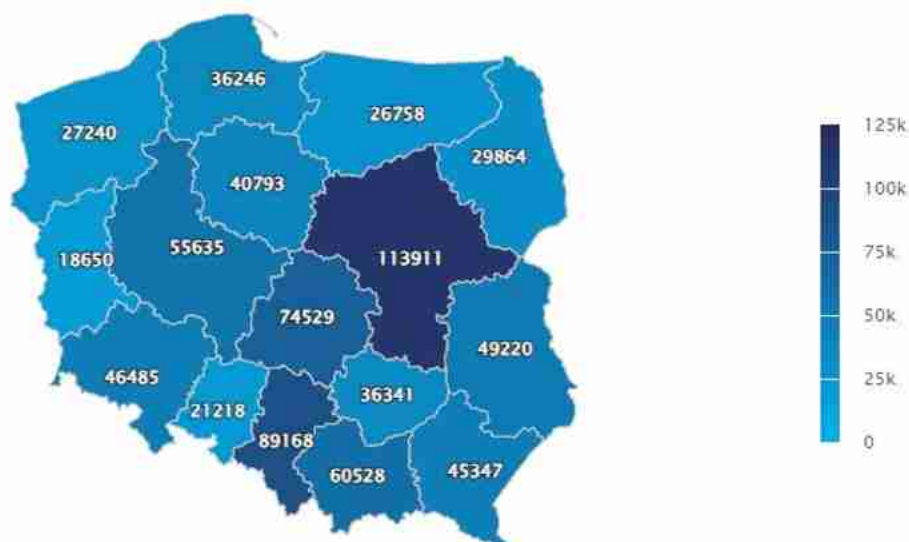
[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych chorobowość rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” (przewlekła, kody ICD-10 I50, I50.0, I50.1, I50.9) w 2022 roku wynosiła 771 933, co w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców dało 2 043,97.⁹¹ Na poniższych mapach przedstawiono chorobowość rejestrowaną wg zamieszkania pacjenta (województwa).

Rys. 14. Chorobowość rejestrowana HF w 2022 r. wg zamieszkania pacjenta (wartości bezwzględne).⁹¹

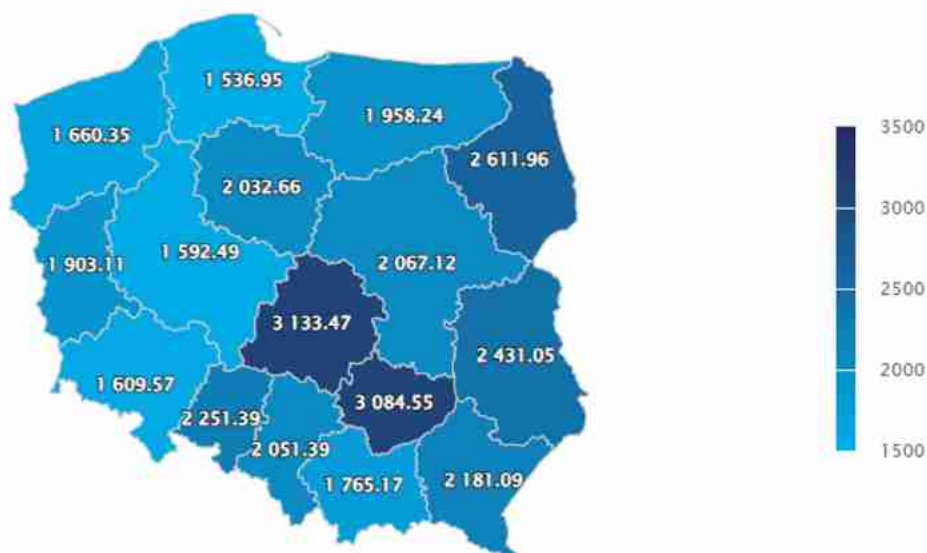
Chorobowość rejestrowana w wartościach bezwzględnych



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Rys. 15. Chorobowość rejestrowana HF w 2022 r. wg zamieszkania pacjenta (na 100 tys. ludności).⁹¹

Chorobowość rejestrowana na 100 tys. ludności



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ i GUS

Obserwowana liczba pacjentów z wykazaniem rozpoznaniem niewydolności serca w latach 2014-2016 wyniosła ok. 630 tys./rok. Szacuje się, że liczba pacjentów z niewydolnością serca wynosi ok. 600-700 tys. osób.^{48,92}

Natomiast wg danych opracowanych pod kątem projektu programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS) wskaźnik chorobowości na niewydolność serca wśród

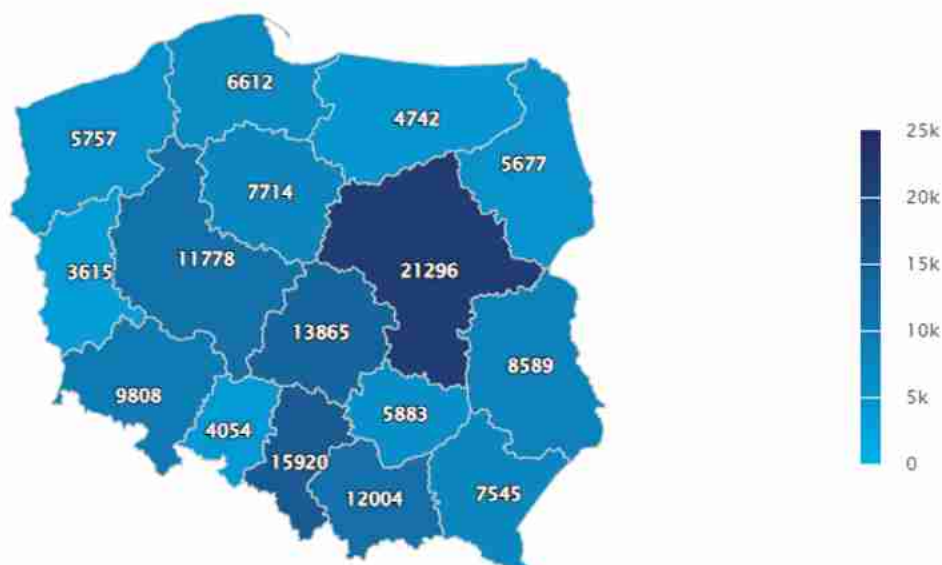
ubezpieczonych w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) wynosi 1,8% (na 35,1 mln osób ubezpieczonych w NFZ), a szacowana liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi 618 477.⁹³

Niewydolność jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości zachorowań.⁴⁸

Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” w 2022 roku wyniosła 144 859 przypadków w Polsce. Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 383,57.⁹¹ Na poniższych mapach przedstawiono zapadalność rejestrowaną w podziale na województwa zamieszkania pacjenta oraz w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców.

Rys. 16. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na HF w 2022 roku (wartości bezwzględne).⁹¹

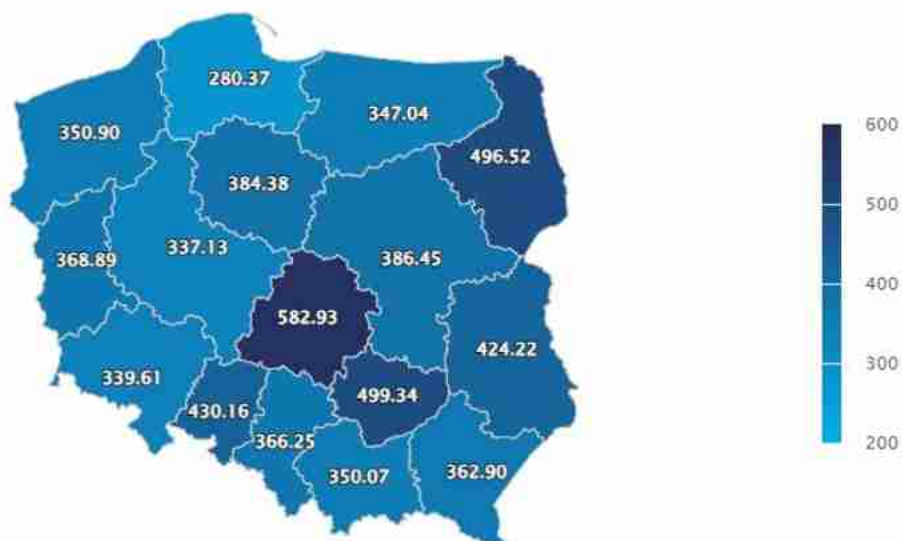
Zapadalność rejestrowana w wartościach bezwzględnych



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Rys. 17. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na HF w 2022 roku (na 100 tys. ludności).⁹¹

Zapadalność rejestrowana na 100 tys. ludności



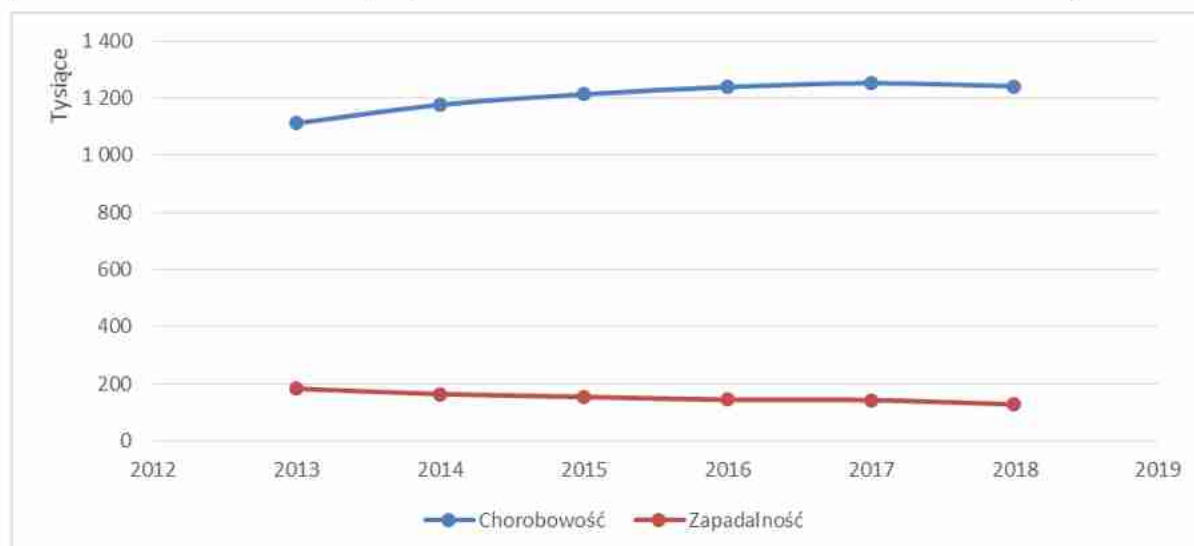
Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ i GUS

Zgodnie z najnowszymi danymi Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.) i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków).⁹⁴ W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorobowości i zapadalności w Polsce w latach 2013-2018 zgodnie z danymi opracowanymi przez Ministerstwo Zdrowia.⁹⁴

Tab. 9. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia.⁹⁴

| Rok | Chorobowość | | Zapadalność | |
|------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | Wartość bezwzględna | Na 100 tys. ludności | Wartość bezwzględna | Na 100 tys. ludności |
| 2013 | 1 112 877 | 2 891 | 182 441 | 474 |
| 2014 | 1 177 270 | 3 060 | 163 319 | 440 |
| 2015 | 1 214 044 | 3 159 | 153 667 | 400 |
| 2016 | 1 239 594 | 3 225 | 143 455 | 371 |
| 2017 | 1 252 942 | 3 260 | 142 607 | 373 |
| 2018 | 1 242 129 | 3 234 | 127 036 | 331 |

Rys. 18. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie Analiz Problemów Zdrowotnych MZ 2020⁹⁴).



Powyższe dane opracowano przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących wszystkich świadczeń sprawozdanych pacjentom z rozpoznaniem niewydolności serca (z uwzględnieniem rozpoznań głównych i współistniejących³) w latach 2009-2018. W analizie uwzględniono pacjentów, w przypadku których rozpoznanie niewydolności serca zostało postawione w poradni lub oddziale o profilu kardiologicznym lub rozpoznanie niewydolności serca zostało postawione przez dowolnego lekarza, ale co najmniej dwukrotnie.⁹⁴

Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia uznano za najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne w zakresie chorobowości i zapadalności na niewydolność serca w Polsce.

Śmiertelność

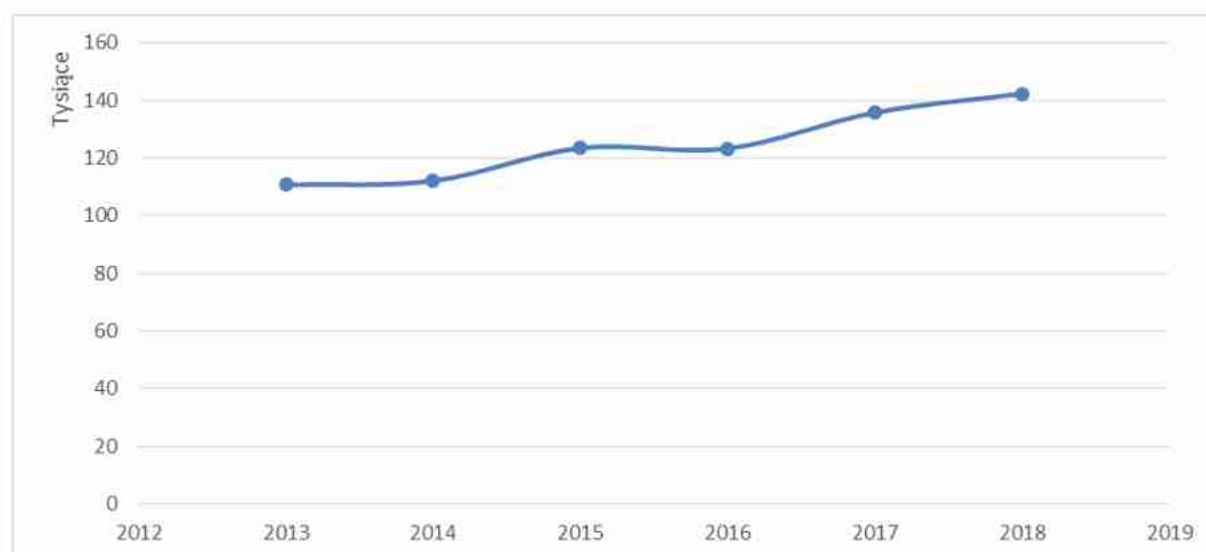
Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (Departament Analiz i Strategii⁹⁴) w Polsce co roku umiera 142,4 tys. chorych na niewydolność serca, czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów (około 100 tys. rocznie⁹⁵). W latach 2013-2018 zaobserwowano trend wzrostowy, a 2018 rok był pierwszym rokiem, kiedy zgony pacjentów z niewydolnością serca przewyższyły zapadalność na niewydolność serca (127 tys.). Dane dotyczące liczby zgonów chorych na niewydolność serca w latach 2013-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

³ Rozpoznania niewydolności serca: ICD-10: I50. niewydolność serca; I50.0. niewydolność serca zastoinowa; I50.1. niewydolność serca lewokomorowa; I50.9. niewydolność serca, nieokreślona; I11.0. choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca, z (zastoinową) niewydolnością serca; I13.0. choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, z (zastoinową) niewydolnością serca; I13.2. choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, tak z (zastoinową) niewydolnością serca jak i z niewydolnością nerek.

Tab. 10. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia.⁹⁴

| Rok | Liczba zgonów | |
|------|---------------------|----------------------|
| | Wartość bezwzględna | Na 100 tys. ludności |
| 2013 | 110 797 | 288 |
| 2014 | 112 123 | 291 |
| 2015 | 123 538 | 321 |
| 2016 | 123 366 | 321 |
| 2017 | 135 829 | 353 |
| 2018 | 142 379 | 371 |

Rys. 19. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie Analiz Problemów Zdrowotnych MZ 2020⁹⁴).



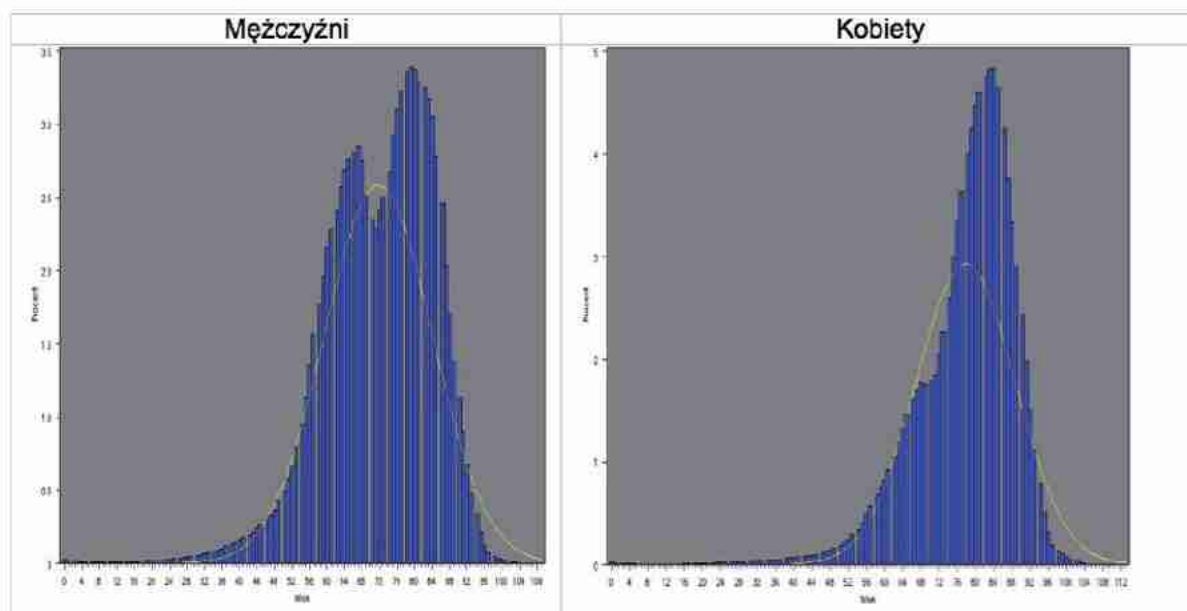
Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii uwzględniają pacjentów z niewydolnością serca jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym (z chorobą nadciśnieniową).

Inne dane epidemiologiczne

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w populacji wykazywanej przed podmioty lecznicze z rozpoznaniem niewydolności serca (ICD-10: I 50, z rozszerzeniem I50.0, I50.1, I50.9) dominowały kobiety, stanowiące ok. 56% pacjentów (dane z okresu 2014-2016).⁴⁸

Uważa się, że niewydolność serca dotyczy najczęściej chorych po 60 roku życia, jednak może wystąpić również u dzieci i młodzieży. Według szacunków badania Globalnego Obciążenia Chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) największą liczbę chorych notuje się wśród osób między 75. a 85. rokiem życia.⁹⁴

W badanym okresie (2014-2016) średni wiek kobiet wyniósł średnio 77,8 lat, natomiast mediana wieku - 80 lat. Z kolei średni wiek mężczyzn wyniósł 71,7 lat, a mediana wieku - 73 lata (odchylenie standardowe wyniosło +/-12,3 roku).⁴⁸ Na poniższym rysunku przedstawiono rozkład liczby pacjentów z HF w zależności od wieku i płci.

Rys. 20. Rozkład liczby pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wieku i płci.⁴⁸

W grupie mężczyzn z HF obserwujemy dwa szczyty zachorowań (patrz powyższy rysunek): pierwszy w wieku ok. 68 lat, następnie po 68 r.ż. spadek liczby pacjentów, a następnie stopniowy wzrost do maksimum w wieku ok. 80 lat.⁴⁸

Wiek i płeć mają również wpływ na zapadalność na niewydolność serca. Dane dotyczące zapadalności rejestrowanej w Polsce wg wieku i płci (% lub na 100 tys. kobiet/mężczyzn) przedstawiono w poniższych tabelach.

Rys. 21. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce w 2022 roku, zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych.⁹¹

| Polska | Kobiety, % | Ludność miejska, % | 0-17 lat, % | 18-44 lat, % | 45-64 lat, % | 65+ lat, % |
|---------|------------|--------------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| średnia | 49,7 | 63,7 | 0,1 | 2,6 | 16,1 | 81,2 |

Rys. 22. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce na 100 tys. kobiet/mężczyzn w 2022 roku, zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych.⁹¹

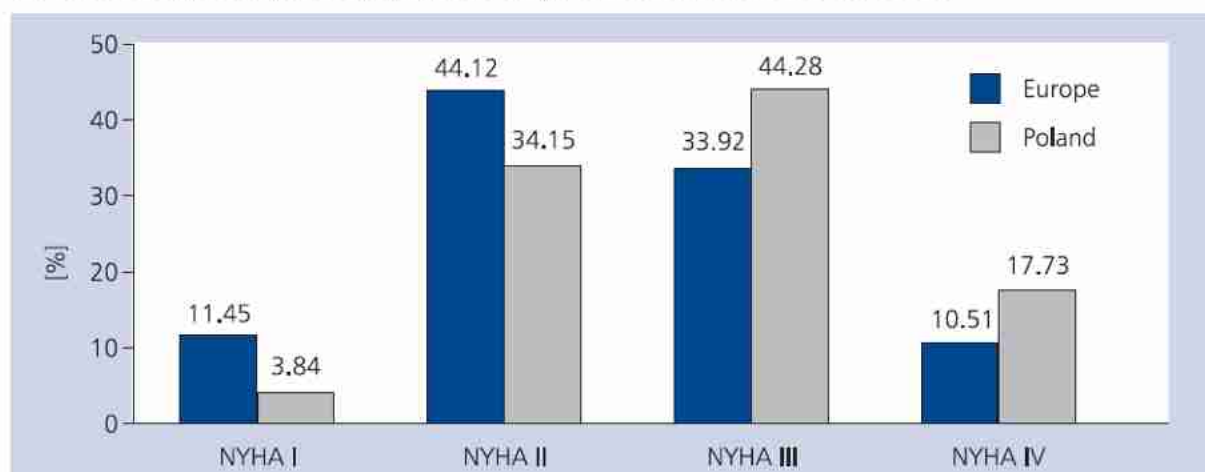
| Polska | 0-17 lat | 18-44 lat | 45-64 lat | 65+ lat |
|------------|----------|-----------|-----------|----------|
| U kobiet | 2,45 | 14,59 | 135,41 | 1 455,09 |
| U mężczyzn | 3,08 | 40,64 | 341,08 | 1 660,35 |

Na podstawie danych z przeglądów badań epidemiologicznych Teramoto 2022¹³⁹ oraz Dunlay 2017¹⁴⁰ odsetek chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory serca powyżej 50% mieścił się w zakresie od 19% do 55%. W latach 2009-2011 prowadzono europejski rejestr ESC-HF Pilot (ang. *European Society of Cardiology Heart Failure Pilot Survey*) - prospektywny, wieloośrodkowy rejestr w 136 ośrodkach kardiologicznych, w 12 krajach europejskich (w tym w Polsce), którego celem było porównanie danych epidemiologicznych u chorych z niewydolnością serca.⁹⁶ Wśród chorych, u których możliwe

było oznaczenie frakcji wyrzutowej lewej komory, chorzy z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF >40%) stanowili 41% chorych.⁹⁷ Z uwagi na starzenie się społeczeństwa oraz siedzący tryb życia prowadzący do zwiększonej częstości występowania chorób cywilizacyjnych, **liczba pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową będzie wzrastać**. Ponadto, ze względu na trudności diagnostyczne i liczne choroby współistniejące, które mogą modyfikować przebieg i objawy niewydolności serca oraz różny dostęp do specjalistycznej opieki medycznej, **możliwe jest znaczne niedodiagnozowanie przypadków HFpEF**, zwłaszcza w starszych grupach chorych.¹⁷

Wyniki rejestru wskazują również, że odsetek (96,2%) chorych diagnozowanych z objawową niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA; opis patrz rozdz. 2.1.1) w Polsce, a w szczególności z zaawansowaną postacią choroby był większy niż w pozostałych krajach europejskich (88,5%; patrz rysunek poniżej). Ponadto, polscy chorzy zapadają na HF w młodszym wieku niż pacjenci w pozostałych krajach europejskich (wiek >65 lat; 54% vs 65%).⁹⁶

Rys. 23. Struktura populacji chorych z niewydolności serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA w Polsce i innych krajach europejskich na podstawie badania ESC-HF Pilot.⁹⁶



Obecnie >70% pacjentów z niewydolnością serca powyżej 65. roku życia ma zachowaną frakcję wyrzutową lewej komory.⁹⁸ Co więcej, częstość występowania HF z zachowaną frakcją wyrzutową rośnie o 10% co 10 lat w stosunku do populacji pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową. Jest to wynik starzenia się populacji ogólnej i rosnącego występowania czynników ryzyka i chorób współistniejących związanych z rozwojem HFpEF.^{99,123}

2.1.6 Obciążenie chorobą

W aspekcie niepełnosprawności chorujących choroby układu krążenia prowadziły w 2008 r. do utraty 151 milionów lat życia skorygowanych niepełnosprawności (DALY), co stanowiło 10% wszystkich DALY na całym świecie. Niewydolność serca w sposób szczególnie prowadzi do niepełnosprawności chorych, która postępuje z upływem czasu i jest związana z niekorzystnym rokowaniem.⁴⁸

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a co roku umiera 140 tys. chorych.⁹⁴

Niewydolność serca stanowi również istotny koszt ekonomiczny w systemie opieki zdrowotnej i społecznej w Polsce. Na diagnostykę i leczenie niewydolności serca wydaje się 3,2% środków Narodowego Funduszu Zdrowia.⁹²

Największą część kosztów związanych z niewydolnością serca stanowią hospitalizacje z powodu HF.⁹²

2.1.6.1 Hospitalizacje

Dane dotyczące hospitalizacji w Polsce

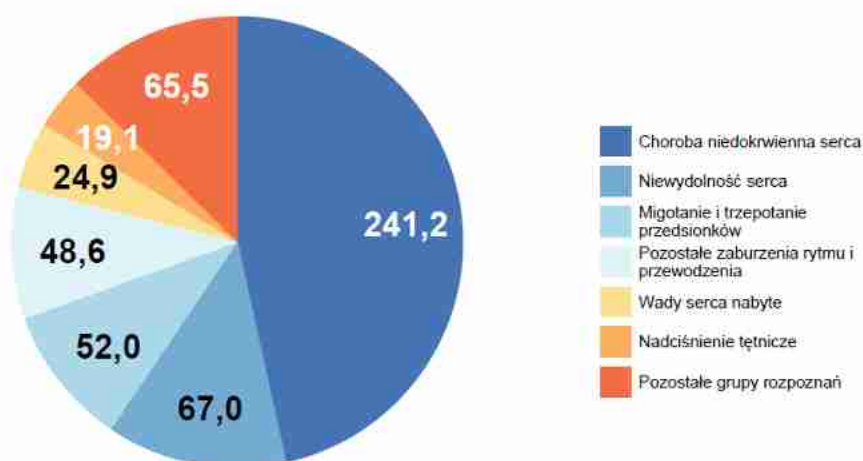
Zgodnie z raportem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZDP-PZH) w Polsce, w 2016 r. pacjenci szpitali najczęściej leczeni byli z następujących powodów:

- choroby układu krążenia (13,5% hospitalizowanych),
- nowotworów ogółem oraz urazów i zatruc (po 8,9% hospitalizowanych),
- chorób układu moczowo-płciowego, trawiennego i oddechowego (odpowiednio 7,6%, 7,5%, 6,6% hospitalizowanych).¹⁰⁰

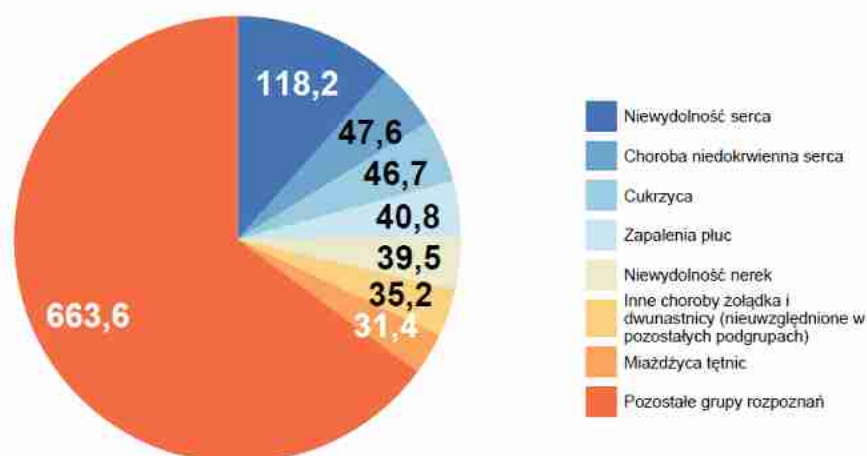
Choroby układu mięśniowo kostnego, przyczyny niedokładnie rozpoznane i choroby układu nerwowego to kolejne trzy grupy przyczyn pobytu w szpitalu o częstości 5,6%, 4,9%, 3,8 % hospitalizowanych.¹⁰⁰

Należy podkreślić, że struktura przyczyn hospitalizacji uległa bardzo niedużym zmianom w porównaniu z danymi prezentowanymi w poprzednim raporcie (dane z roku 2016), chociaż obserwuje się niewielki spadek udziału chorób układu krążenia i nowotworów.¹⁰⁰

Wg Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski¹⁰¹ w 2016 r. niewydolność serca była drugą najczęstszą przyczyną hospitalizacji na oddziale kardiologicznym - hospitalizacje z tą grupą chorych stanowiły 13% wszystkich hospitalizacji (łączna liczba wszystkich hospitalizacji - 518,25 tys.). Strukturę hospitalizacji na oddziale kardiologicznym przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 24. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale kardiologicznym wg grup rozpoznania.¹⁰¹

Dodatkowo, hospitalizacje z grupy niewydolności serca stanowiły ponad 11% wszystkich hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych; chorzy z niewydolnością serca byli najczęściej hospitalizowaną grupą na tym oddziale (patrz wykres poniżej).¹⁰¹

Rys. 25. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale chorób wewnętrznych wg grup rozpoznania.¹⁰¹

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe statystyki dotyczące liczby i struktury hospitalizacji z powodu niewydolności serca wg Map Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku.¹⁰²

Rys. 26. Podstawowe statystyki dotyczące liczby i struktury hospitalizacji z powodu niewydolności serca w Polsce.¹⁰²

| Łączna liczba hospitalizacji (w tym tryb jednodniowy), tys. | Liczba hospitalizacji (w trybie jednodniowym), tys. | Liczba hospitalizacji trwających 1 dzień (bez trybu jednodniowego), tys. | Odsetek hospitalizowanych spoza województwa, % | Liczba hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców |
|---|---|--|--|---|
| 191,4 | - | 2,9 | 3,74 | 498,02 |

Wg danych opracowanych pod kątem projektu programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS) liczba hospitalizacji rocznie wynosi 187 481,⁹³ co przy szacowanej liczbie chorych na niewydolność serca równej 618 447 chorych daje 30,3 hospitalizacji na 100 pacjento-lat.

Natomiast zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (Analizy Potrzeb Zdrowotnych MZ 2020⁹⁴) na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), liczba hospitalizacji w Polsce w 2018 r. wyniosła 278 897 (738 hospitalizacji na 100 tys. ludności). Najnowsze szacunki z 2020 roku wskazują, że pomimo pandemii i ograniczeń w dostępie do leczenia liczba hospitalizacji wzrosła i wyniosła 293 tys. (775 hospitalizacji na 100 tys. ludności).¹⁰³ Biorąc pod uwagę, że powyższe dane są najbardziej wiarygodne, można przyjąć, że liczba hospitalizacji na 100-pacjento-lat wynosi 23,6, przy uwzględnieniu liczby chorych na niewydolność serca na poziomie 1,242 mln chorych (dokładnie 1 242 129 chorych).

Wg Map Potrzeb Zdrowotnych łączna liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca jako rozpoznanie główne w Polsce wyniosła 191,4 tys. hospitalizacji, natomiast z powodu niewydolności serca z rozpoznaniem współistniejącym - 205,7 tys., co łącznie daje 397,1 tys. hospitalizacji. Wskaźnik liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców wyniósł 1 033,2.¹⁰²

Spośród wszystkich hospitalizacji z rozpoznaniem niewydolności serca (I50) w Polsce w 2016 r. ponad 84% pacjentów hospitalizowanych było jeden raz w ciągu roku, 11,7 % - dwa razy, a 3,8% - trzy razy lub więcej. Liczba hospitalizacji na 1 łóżko na oddziale chorób wewnętrznych lub oddziale kardiologicznym była równa 5,84. Łącznie hospitalizowano 156,9 tys. pacjentów, z czego 50,2% stanowiły kobiety. Pacjenci poniżej 65 lat stanowili 15,6% wszystkich pacjentów, z wyraźną przewagą mężczyzn w tej grupie wiekowej.¹⁰²

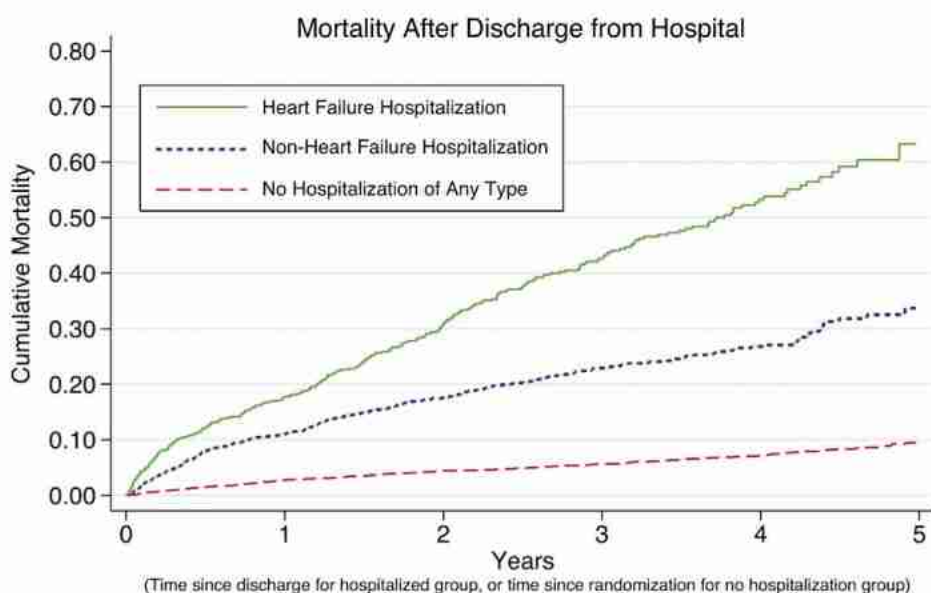
Wg badania Rywik 2011-ZOPAN,¹⁰⁴ przeprowadzonego w populacji 822 pacjentów ambulatoryjnych z HF w klasie II-IV NYHA, w okresie w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie 31% osób było hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych średnio 1,3 (SD=0,6) hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych na pacjenta oraz 1,2 (SD=0,6) hospitalizacji z powodu HF na pacjenta. Ponadto, 66% osób wymagało dodatkowych, nieplanowanych wizyt lekarskich.

Częstość hospitalizacji chorego ma kluczowe znaczenia dla obserwowanej długości życia i może być surogatem przeżycia całkowitego. W 2017 r. opublikowano badanie Lin 2017,¹⁰⁵ którego celem była ocena wpływu kolejnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca na ogólną śmiertelność. W grupie 51 286 chorych wykazano, że wraz z kolejnymi hospitalizacjami skracają się mediana przeżycia całkowitego, a średni czas przeżycia wynosił:

- 2,6 roku po jednej hospitalizacji,
- 1,8 roku po dwóch hospitalizacjach,
- 1,5 roku po trzech hospitalizacjach,
- 1,3 roku po czterech hospitalizacjach.

Skumulowany wskaźnik śmiertelności po wypisie ze szpitala, również wskazuje, że hospitalizacje z powodu HF stanowią czynnik prognostyczny niekorzystnych rokowań (patrz poniższy rysunek).

Rys. 27. Skumulowany wskaźnik śmiertelności po wypisie ze szpitala w zależności od typu hospitalizacji.¹⁰⁶



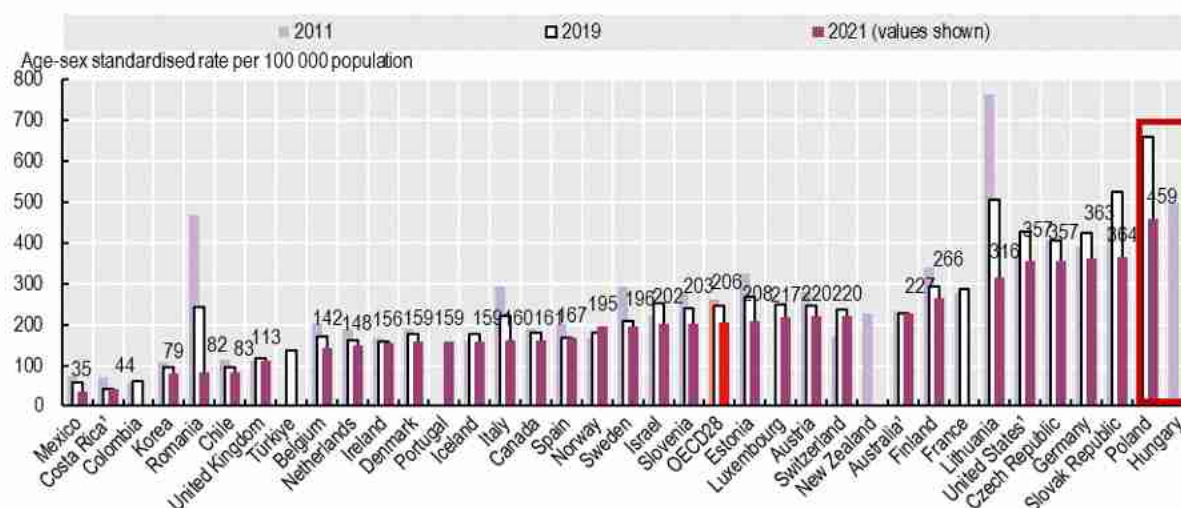
Wskaźnik skumulowanej śmiertelności - lata (czas od wypisu w grupie hospitalizacji lub czas od randomizacji w grupie bez hospitalizacji). Hospitalizacja z powodu HF, hospitalizacja z powodu innego niż HF, brak hospitalizacji (od góry).

Polska, a inne kraje europejskie

Dane europejskiego rejestru ESC-HF Pilot (N=6 108 pacjentów w Europie, w tym 1 159 w Polsce) wskazują, że większość chorych (73%) włączonych do badania w Polsce była hospitalizowana z powodu niewydolności serca, natomiast w pozostałych ośrodkach europejskich przeważali pacjenci leczeni ambulatoryjnie (69%).⁹⁶

Polska ma również dwa razy większe współczynniki hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca niż średnia w krajach OECD. **Ponadto, Polska zajmuje pierwsze miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców.**¹⁰⁷ Wprowadzenie więc kompleksowych rozwiązań systemowych optymalizujących opiekę nad chorymi na niewydolność serca - w tym przede wszystkim dostęp do technologii medycznych redukujących ryzyko hospitalizacji i zgonu na tę chorobę oraz przesuwanie ciężaru opieki z trybu szpitalnego na przychodniowy.⁴⁸

Na poniższych rysunku przedstawiono dane dotyczące hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca w Polsce i w innych krajach w 2011, 2019 i 2021 r. (jeśli dane były dostępne) w postaci współczynników standaryzowanych wg płci i wieku na 100 tys. mieszkańców.¹⁰⁷

Rys. 28. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca w Polsce i innych krajach europejskich.¹⁰⁷

Wg danych OECD¹⁰⁷ liczba hospitalizacji w Polsce wynosi 459 na 100 tys. mieszkańców, co przy założeniu liczebności mieszkańców (liczba ludności) w Polsce na poziomie około 37,7 mln (dane GUS¹⁰⁸), daje około 173 tys. hospitalizacji rocznie.

Wg danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia na podstawie danych NFZ liczba hospitalizacji wynosi 278 897 (2018 r.).⁹⁴

Biorąc pod uwagę, przedstawione powyżej dane można uznać, że zapobieganie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca jest istotnym celem leczenia niewydolności serca.

2.1.6.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia niewydolności serca

Niewydolność serca generuje zarówno koszty bezpośrednie medyczne ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej poszczególnych państwa, jak i koszty pośrednie ponoszone przez społeczeństwa w wyniku utraty produktywności obywateli.⁴⁸

Koszty bezpośrednie

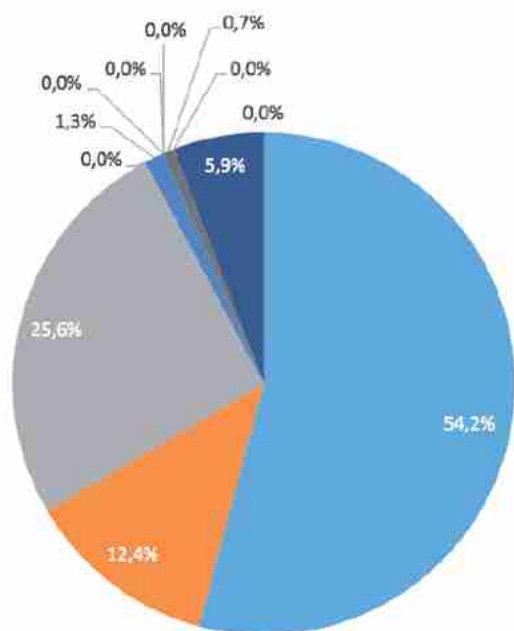
Pacjenci z niewydolnością serca są wykazywani przez płatnika we wszystkich rodzajach świadczeń. W zakresie liczby pacjentów, na rzecz których wykonywana wykonano świadczenia medyczne, na pierwszym miejscu jest podstawowa opieka zdrowotna, w ramach której z ogólnej liczby pacjentów realizowane są świadczenia dla ok. 54%. Kolejnym segmentem rynku ochrony zdrowia w Polsce w którym obserwujemy wykazywanie świadczeń i rozpoznań I50 (wg ICD-10) jest lecznictwo szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna.⁴⁸

Odmienne kształtują się koszty ponoszone ze środków publicznych na terapię niewydolności serca w poszczególnych rodzajach świadczeń. Głównym beneficjentem jest lecznictwo szpitalne, drugim segmentem o wysokiej kosztochołności są świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze oraz ambulatoryjna opieka specjalistyczna.⁴⁸

Na poniższych schematach przedstawiono rozkład liczby pacjentów oraz udział wydatkowanych środków na terapię niewydolność serca w poszczególnych rodzajach świadczeń.

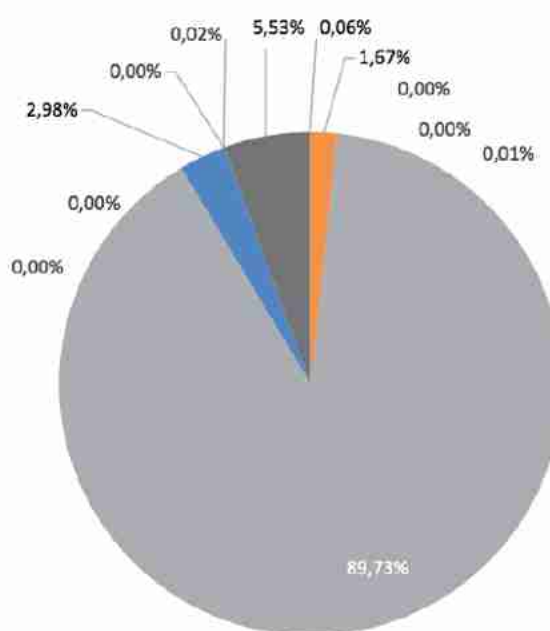
Rys. 29. Rozkład liczby pacjentów oraz udział wydatkowanych środków na terapię niewydolność serca w poszczególnych rodzajach świadczeń.⁴⁸

Udział liczby pacjentów w poszczególnych rodzajach świadczeń



- * 01 PODSTAWOWA OPIEKA ZDROWOTNA
- * 03 LECZENIE SZPITALNE
- * 05 REHABILITACJA LECZNICZA
- * 10 PROFILAKTYCZNE PROGRAMY ZDROWOTNE
- * 14 OWIADCZENIA PIELEGNACYJNE I OPIEKUNCZE
- * 16 RATOWNICTWO MEDYCZNE

Udział wydatkowanych środków na poszczególne rodzaje świadczeń



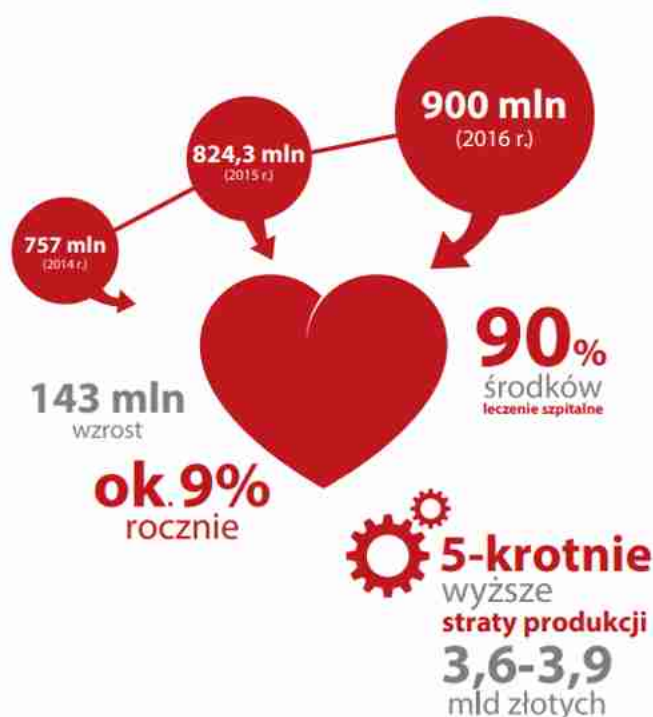
- * 02 AMBULATORYJNE OWIADCZENIA SPECJALISTYCZNE
- * 04 OPIEKA PSYCHIATRYCZNA I LECZENIE UZALEŻNIEN
- * 07 LECZENIE STOMATOLOGICZNE
- * 11 OWIADCZENIA ODREBNIENIE KONTRAKTOWANE
- * 15 OPIEKA PALIATYWNA I HOSPICYJNA
- * 17 POMOC DORAŻNA I TRANSPORT SANITARNY OD 2009

Dane NFZ za lata 2014-2016 z uwzględnieniem kodów ICD-10: I50 z rozszerzeniami I50.0; I50.1; I50.9. I50.0 - niewydolność serca zastoinowa, I50.1 - niewydolność serca lewokomorowa, I50.9 - niewydolność serca, nie określona.

W latach 2014-2016 obserwowana liczba pacjentów z wykazaniem rozpoznaniem niewydolności serca wynosiła średnio ok. 630 pacjentów/rok, przy czym obserwowany trend w tych latach był spadkowy - niewielki spadek liczby pacjentów (dynamika ujemna ok. - 2%).⁴⁸

Wartość wydatkowanych środków NFZ w latach 2014-2016 rosła (średniorocznie ok. +9%) z poziomu 757, 4 mln zł (2014 r.), 824,3 mln zł (2015 r.) do 900,3 mln zł (2016 r.), co przełożyło się na wzrost finansowania na poziomie ok. 143 mln zł w analizowanym okresie (tj. 1,3-1,4 procent środków przeznaczonych przez płatnika na świadczenia zdrowotne).⁴⁸

Należy uwzględnić, że 90% wydatków NFZ przeznaczonych na niewydolność serca stanowiły koszty hospitalizacji.¹⁰⁹ Szacowane koszty hospitalizacji na 1 pacjenta na rok wyniosły 4 645 zł w 2016 r.⁴⁸

Rys. 30. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016.¹⁰⁹

Źródło: Łyszczarz B i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Podsumowanie raportu. Instytut Innowacyjna Gospodarka.

Tab. 11. Zestawienie wyników w zakresie liczby pacjentów oraz wydatków NFZ na terapię i opiekę nad pacjentami z rozpoznaniem z grupy I50.⁴⁸

| Kategoria | 2014 | 2015 | 2016 |
|---|---------|---------|---------|
| Liczba pacjentów, n | 645 735 | 629 234 | 618 447 |
| Wydatki NFZ, mln zł | 757,4 | 824,3 | 900,3 |
| Średni koszt wydatków na 1 pacjenta, zł | 1 173 | 1 310 | 1 455 |
| Udział kosztów leczenia I50 w wartości kosztów przeznaczonych na świadczenia zdrowotne w budżecie NFZ (bez leków) | 1,34% | 1,37% | 1,42% |

Sumarycznie w okresie 2014-2016 Narodowy Fundusz Zdrowia wypłacił 2 482 227 tys. zł na diagnostykę, terapię oraz opiekę nad pacjentami z niewydolnością serca. Wydatki te były przeciwnie skorelowane do płci i odsetek udziału kosztów ponoszonych w odniesieniu do mężczyzn wyniósł ok. 57 - 58% wszystkich wydatków.⁴⁸

Systematyczny wzrost wartości refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 (niewydolność serca) obserwuje się także na podstawie danych NFZ dostępnych na portalu „Zdrowe dane” (patrz poniższy wykres).¹¹⁰ Zgodnie z dostępnymi danymi NFZ wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 wyniosła w 2019 roku 3,4 mld zł, natomiast w okresie styczeń-czerwiec 2020 roku - 1,4 mld zł.

Rys. 31. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50.¹¹⁰

Obserwowano systematyczny wzrost udziału wydatków związanych z leczeniem szpitalnym w całkowitych wydatkach związanych z refundacją świadczeń z rozpoznaniem głównym I50 - od 84% w 2011 roku do 94% w 2019 roku.¹¹⁰

Patrząc na trend wzrostowy wydatków na przestrzeni lat można zakładać, że w 2025 roku NFZ na HF wyda 5,0 mld zł, z czego 4,7 mld zł (94%) będą stanowić koszty hospitalizacji chorych z powodu niewydolności serca (obliczenia własne na podstawie NFZ Zdrowe dane).¹¹⁰

W 2013 r. opublikowano wyniki badania POLKARD,¹¹¹ którego celem było określenie zużycia zasobów medycznych na leczenie i opiekę nad pacjentami z HF oraz oszacowanie kosztów z tym związanych. Koszty opieki nad pacjentami z HF oszacowano na podstawie zużycia poszczególnych zasobów i kosztów jednostkowych świadczeń w 2011 r. Bezpośrednie koszty leczenia pacjenta z niewydolnością serca w Polsce mogą wynosić średnio od 3 373,23 do 7 739,49 zł.¹¹¹

Autorzy badania POLKARD wskazują, że główną składową kosztów bezpośrednich jest koszt hospitalizacji.¹¹¹ W poniższej tabeli przedstawiono koszty i czas trwania hospitalizacji pacjentów z niewydolności serca.

Tab. 12. Koszty i czas trwania hospitalizacji pacjentów z HF.⁴⁸

| Rok | Koszt hospitalizacji na 1 pacjenta na rok | Mediana czasu hospitalizacji (+/-1) | Średni czas hospitalizacji |
|------|---|-------------------------------------|----------------------------|
| 2014 | 3 698 | 6 | 6,76 |
| 2015 | 4 336 (wzrost o 17%) | 6 | 6,77 |
| 2016 | 4 645 (wzrost o 7%) | 6 | 6,66 |

Koszt roczny hospitalizacji (z rehospitalizacjami) wynosi maksymalnie 7,7 tys. zł wg publikacji Grelewska 2019.¹¹² Statystyki dotyczące kosztów hospitalizacji na podstawie różnych publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Koszty hospitalizacji w leczeniu niewydolności serca.

| Rok | 2016/2015/2014 | 2012 | 2011 | 2017 | 2014 | 2009 | 2011 |
|-----------|---|--|-------------------------------------|---|--|---|--|
| Koszt, zł | 4 645/ 4 336/ 3 968 | 2 465,08 | 2 538,86- 7 446,17 (z AICU) | 7 732 | 6 709,70 | 2 805/ 2 231/ 3 231 | ok. 3 329 |
| Uwagi | Koszt hospitalizacji na 1 pacjenta na rok | Średnia wartość 1 hospitalizacji | Średni roczny koszt hospitalizacji | Koszt hospitalizacji na 1 pacjenta na rok | Zastoinowa HF - rok1/2 i kolejne lata, NFZ + pacjent | Zastoinowa HF: <i>fatal/nonfatal/maintenance</i> | Pierwszy rok/kolejne lata |
| Źródło | IIG 2017 ⁴⁸ | IZWOZ 2013 (Statystyki JGP) ¹¹³ | Czech 2013 (POLKARD) ¹¹¹ | Grelewska 2019 (chorzy z cukrzycą) ¹¹² | Hałdaś 2015 ¹¹⁴ | Grzeszczak 2012 (POLKARD, chorzy z cukrzycą) ¹¹⁵ | Szurto 2011 (chorzy z cukrzycą) ¹¹⁶ |

JGP - jednorodne grupy pacjentów; AICU - oddziały anestezjologii i intensywnej terapii

Niewydolność serca jako przyczyna niezdolności do pracy

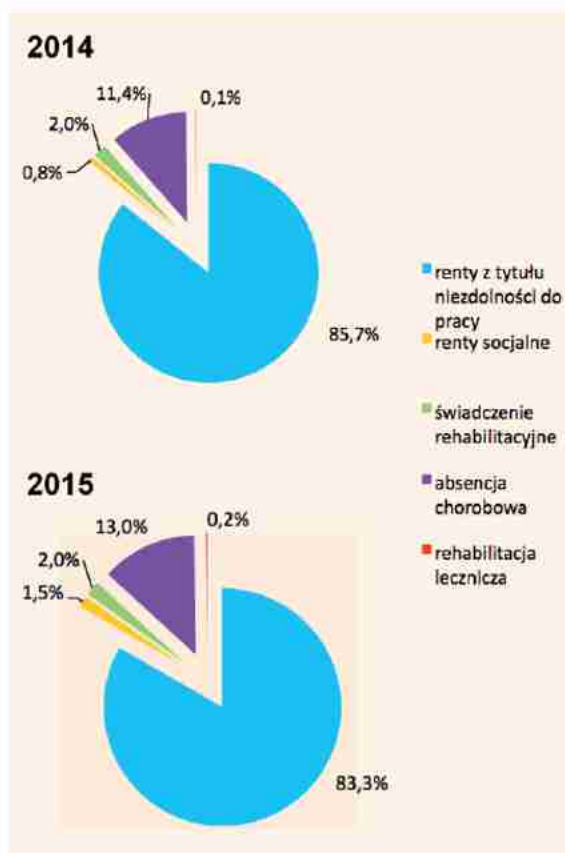
Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w 2015 r. wyniosły 33 855,7 mln zł i były wyższe o 4% od wydatków poniesionych w 2014 r. (tj. 32 539,8 mln zł).⁴⁸

Wydatki związane z chorobami układu krążenia w 2015 r. stanowiły 13,2% ogółu wydatków na świadczenia związane z niezdolnością do pracy, a w 2014 r. - 14%. **Niewydolność serca to wydatki rzędu 190,9 mln zł w 2015 r. oraz 190,8 mln zł w 2014 r.**⁴⁸

Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy **mężczyzn stanowiły ok. 87%** wydatków na HF (2014r. : 166 557,7 tys. zł vs 24 211,6 tys. zł; 2015r. : 167 128,1 tys. zł vs 23 815,3 tys. zł). Wydatki na świadczenia kobiet z tytułu niewydolności serca są 7-krotnie niższe od wydatków na świadczenia mężczyzn.⁴⁸

Największą pozycję wydatków na świadczenia poniesione z tytułu niewydolności serca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy. W 2014 r. wydatki na te świadczenia stanowiły 86% wydatków ogółem związanych z tą chorobą, natomiast w 2015 r. - 83%.⁴⁸ Poniżej przedstawiono strukturę wydatków według rodzaju świadczeń w latach 2014-2015.

Rys. 32. Struktura wydatków związanych z niezdolnością do pracy w latach 2014-2015 wg rodzajów świadczeń.⁴⁸



W porównaniu z 2014 r. liczba zaświadczeń lekarskich wystawionych w związku z niewydolnością serca wzrosła o 5,1% i dotyczyła 21,5 tys. przypadków na łączną liczbę 432,7 tys. dni absencji chorobowej (co stanowi 50% zaświadczeń z tytułu chorób układu krążenia).⁴⁸

W 2015 r. z powodu niewydolności serca **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 wiekowym **50-59 lat**, drugą grupę (24%) stanowił przedział **60-64 lata**. Spośród osób z chorobami serca 36% orzeczeń dotyczyło niewydolności serca.⁴⁸

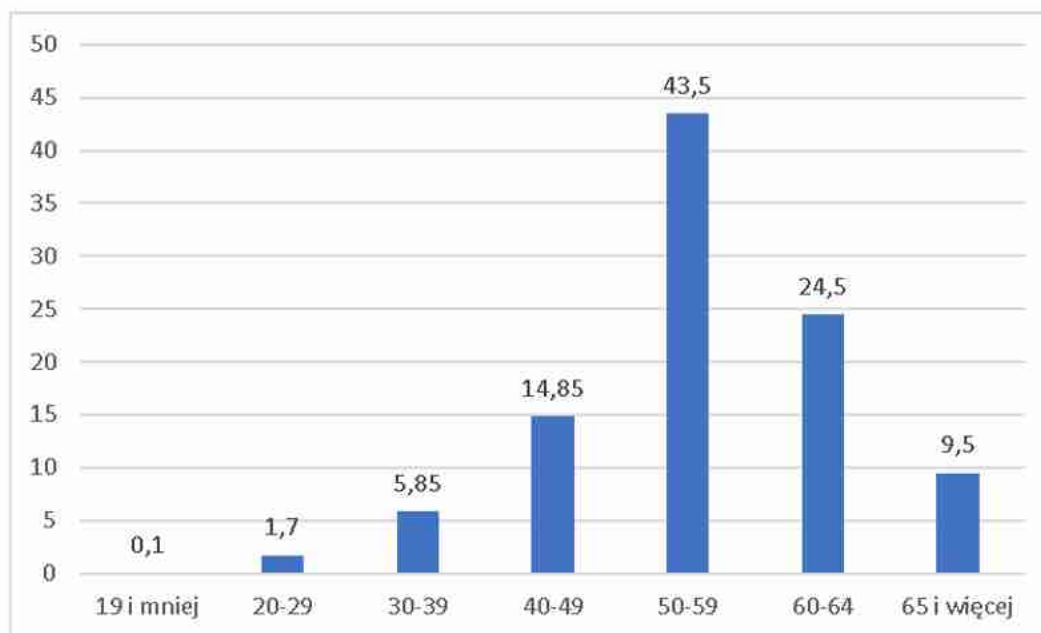
W porównaniu z 2014 r., odnotowano wzrost liczby ubezpieczonych, którym w 2015 r. wystawione zostało przynajmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niewydolności serca o 3,3%, wzrost liczby zaświadczeń lekarskich o 5,4% zaś liczby dni absencji chorobowej o 6,9%.⁴⁸

Dane statystyczne dotyczące absencji chorobowej z powodu niewydolności serca w latach przedstawiono w tabeli i na wykresie.

Tab. 14. Absencja chorobowa z powodu HF w latach 2014-2015.⁴⁸

| Rok | Liczba dni absencji chorobowej w tys. | Liczba zaświadczeń lekarskich w tys. | Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego w dniach | Liczba osób w tys. | Przeciętna długość absencji chorobowej w roku w dniach |
|------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--------------------|--|
| 2014 | 404,8 | 20,4 | 19,84 | 9,2 | 44,11 |
| 2015 | 432,7 | 21,5 | 20,17 | 9,5 | 45,37 |

Rys. 33. Struktura liczby osób ubezpieczonych w ZUS, którym przynajmniej raz w roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu HF - średnia (w oparciu o IIG 2017⁴⁸).



W 2018 r. na świadczenia z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej niewydolnością serca wydatkowano 260,1 mln zł. W okresie lat 2016-2018 zanotowano istotny wzrost tych kosztów o 14,2%.¹⁰

Największą pozycję wydatków na świadczenia poniesione z tytułu niewydolności serca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy. W 2018 r. wydatki na renty

wyniosły 213,6 mln zł i stanowiły 82,1% wydatków na świadczenia ogółem, których wypłata jest wynikiem niewydolności serca.¹⁰

Absencja chorobowa stanowi drugą co do wysokości pozycję wydatków raportowanych przez ZUS z tytułu niewydolności serca. W 2018 r. koszty absencji chorobowej wyniosły 35,1 mln zł i były wyższe w porównaniu z 2016 r. aż o 37,3%.¹⁰

W latach 2016-2018 koszty świadczeń rehabilitacyjnych z powodu niewydolności serca wzrosły najszybciej spośród wszystkich kategorii (o 50,8%) i w 2018 r. wyniosły 7,0 mln zł. Większość tego wzrostu wynika z wyższej o 42,3% liczby orzeczeń stwierdzających prawo do świadczenia rehabilitacyjnego.¹⁰

W 2018 r. koszty rent socjalnych wyniosły 4,0 mln zł i wzrosły o 42,3% w porównaniu do 2016 r. Stosunkowo niewielką kwotę, wynoszącą 0,4 mln zł w 2018 r., ZUS pożytkuje na programy rehabilitacji leczniczej.¹⁰

Na podstawie danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) z 2023 r.¹¹⁷ liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich z powodu chorób układu krążenia stanowiła odpowiednio 4,6% i 3,5% dni absencji chorobowych i zaświadczeń lekarskich ogółem. Liczba zaświadczeń lekarskich z powodu HF wyniosła ok. 37 tys. w 2023 r. (ok. 750 tys. dni absencji chorobowej).¹¹⁷

Liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich z powodu HF wzrosła o odpowiednio o 15,4% i 14,2% w 2017 vs 2016, o 9,6% i 9,4% w 2018 vs 2017, o 6,4% i 10,1% w 2019 vs 2018, o 1,0% i 0,7% w 2020 vs 2019, o 4,7% i 3,4% w 2021 vs 2020, o 7,8% i 8,3% w 2022 vs 2021 oraz o 7,5% i 6,8% w 2023 vs 2022.¹¹⁷

W 2023 r. liczba dni absencji chorobowej z powodu niewydolności serca wyniosła 766 424, a liczba zaświadczeń lekarskich - 37 099. Zgodnie z danymi ZUS na 2023 r., niewydolność serca stanowi czwartą jednostkę chorobową w ramach chorób układu krążenia pod względem największej liczby dni absencji chorobowej i piątą jednostkę chorobową w ramach chorób układu krążenia pod względem największej liczby zaświadczeń lekarskich.¹¹⁷

Tab. 15. Liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich w latach 2016-2021 na podstawie danych ZUS r.¹¹⁷

| Rok | Ogółem (A00-z99) | | Choroby układu krążenia (I00-I99) | | Niewydolność serca (I50) | |
|------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich |
| 2016 | 238 659 822 | 19 204 039 | 12 239 697 | 853 216 | 454 187 | 22 416 |
| 2017 | 245 568 567 | 19 792 448 | 12 210 793 | 844 659 | 524 217 | 25 589 |
| 2018 | 243 692 552 | 19 948 520 | 11 920 377 | 820 417 | 574 692 | 27 996 |
| 2019 | 238 765 853 | 19 912 959 | 12 030 831 | 843 176 | 611 302 | 30 830 |
| 2020 | 256 068 312 | 20 725 095 | 11 438 173 | 768 376 | 617 449 | 31 040 |
| 2021 | 239 880 162 | 20 451 846 | 10 623 717 | 733 662 | 646 317 | 32 085 |
| 2022 | 239 005 767 | 21 829 877 | 10 555 885 | 741 583 | 697 041 | 34 745 |
| 2023 | 237 309 668 | 21 912 168 | 10 812 752 | 766 424 | 749 556 | 37 099 |

Koszty pośrednie

Koszty pośrednie stanowią element społecznych analiz kosztów chorób oraz istotne zagadnienie w ocenie technologii medycznych. Koszty te odzwierciedlają straty gospodarcze związane z utratą produktywności na skutek choroby i ponoszone są przez różne podmioty gospodarcze - gospodarstwa domowe, przedsiębiorstwa, a także podmioty publiczne.⁴⁸

Szacowanie kosztów pośrednich choroby jest obszarem analiz ekonomicznych w ochronie zdrowia uwarunkowanych licznymi czynnikami, w tym dostępnością danych, która w znaczącym zakresie determinuje sposób prowadzenia analizy. Konieczne jest dokonanie pewnych wyborów w zakresie metodyki szacowania kosztów, które mają znaczenie dla interpretacji wyników.⁴⁸ W poniżej tabeli przedstawiono najważniejsze aspekty metodyczne badania kosztów pośrednich niewydolności serca.

Tab. 16. Aspekty metodyczne badania kosztów pośrednich niewydolności serca.⁴⁸

| Kategoria | Zastosowane rozwiązanie |
|--------------------------------------|---|
| Elementy składowe kosztów | <ul style="list-style-type: none"> absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm opiekunów nieformalnych, niezdolność do pracy, wczesny zgon |
| Metoda szacowania kosztów | Metoda ludzkiego kapitału |
| Jednostka produktywności | PKN na jednego pracującego |
| Współczynnik korekty produktywności | 0,65 |
| Stopa dyskontowa | 5% |
| Wpływ na sektor finansów publicznych | Zmniejszone potencjalne wpływy z tytułu podatków dochodowych od osób fizycznych (PIT) i prawnych (CIT), akcyzowego i od towarów i usług (VAT) oraz składek na ubezpieczenia społeczne |
| Populacja objęta badaniem | Chorzy na niewydolność serca i ich opiekunowie w Polsce |
| Okres badania | 2014-2015 |
| Główne źródło danych | <ul style="list-style-type: none"> Portal Statystyczny ZUS (psz.zus.pl), dane uzyskane bezpośrednio od ZUS i KRUS, GUS, Dziedziczne bazy danych (swaid.stat.gov.pl), Ministerstwo Finansów (Sprawozdania z wykonania budżetu państwa) |

Oszacowane całkowite koszty niewydolności serca w Polsce wyniosły 3,595 mld złotych w 2014 roku i wzrosły do 3,913 mld złotych w 2015 roku, co stanowiło wzrost o 8,9%.⁴⁸

Struktura kosztów pośrednich była następująca:⁴⁸

- **Przedwczesne zgony:** (62%) 2 mld 167 mln zł w 2014 roku i 2 mld 444 mln zł w 2015 roku (wzrost o 13%).
- **Prezenteizm** (obniżona produktywność osób chorych, obecnych w pracy): (21%) 801,2 mln zł w 2014 roku i 816,1 mln zł w 2015 roku, co stanowiło (wzrost o 1,9%).
- **Trwała niezdolność do pracy:** (13%) 484,1 mln zł w 2014 roku i 497,2 mln zł w 2015 roku (wzrost o 2,7%).

- **Absenteizm** (nieobecność osób chorych w pracy): (4%) 142,3 mln zł w 2014 roku i 155,2 mln zł w 2015 roku (wzrost o 9%).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty pośrednie niewydolności serca w Polsce w latach 2014-2015 z uwzględnieniem poszczególnych składowych kosztów.

Tab. 17. Koszty pośrednie niewydolności serca w latach 2014-2015.⁴⁸

| Kategoria kosztów | 2014 | | 2015 | |
|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | Koszty w zł | Koszty jako % PKB | Koszty w zł | Koszty jako % PKB |
| Absenteizm chorych | 142 252 105 | 0,00827 | 155 171 427 | 0,00862 |
| Prezenteizm chorych | 746 661 | 0,00004 | 931 949 | 0,00005 |
| Absenteizm opiekunów | 801 241 202 | 0,04659 | 816 101 753 | 0,04536 |
| Niezdolność do pracy | 2 166 546 552 | 0,12598 | 2 444 095 177 | 0,13583 |
| Wczesny zgon | 484 107 282 | 0,02815 | 497 172 054 | 0,02763 |
| Łącznie | 3 594 893 801 | 0,20904 | 3 913 472 360 | 0,21750 |

Konsekwencją utraty produktywności związanej z HF była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1,089-1,197 mld złotych rocznie w zależności od roku. Ponad połowę tych strat stanowiły utracone potencjalne wpływy podatkowe (PIT, CIT, akcyzy, VAT), natomiast 44-45% strat dotyczyło składek na ubezpieczenia społeczne (patrz poniższa tabela).⁴⁸

Tab. 18. Utracone na skutek niewydolności serca dochody publiczne z tytułu podatków i składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne.⁴⁸

| Utracone wpływy z tytułu: | 2014 | 2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| PIT | 163 148 663 | 182 496 641 |
| CIT | 63 848 804 | 70 213 012 |
| akcyzy | 129 598 246 | 138 572 715 |
| VAT | 250 605 567 | 272 723 035 |
| składek na ubezpieczenia społeczne | 482 450 328 | 533 089 929 |
| składek na ubezpieczenia zdrowotne | 134 448 769 | 146 223 765 |
| Łącznie utracone dochody publiczne* | 1 088 651 579 | 1 197 086 332 |

*Łączne utracone dochody publiczne nie są sumą wszystkich kategorii, gdyż składki na ubezpieczenie zdrowotne są częścią składek na ubezpieczenie społeczne.

Szacunek kosztów pośrednich (wielkości produkcji niewytworzonej na skutek niewydolności serca,) przedstawionych w raporcie Innowo z 2021 roku wskazuje, że w 2018 r. niewydolność serca prowadziła do **spadku potencjalnej produkcji o 4,4 mld zł**, co stanowiło aż 0,2% PKB.¹⁰

Koszty pośrednie będące rezultatem **zgonów** chorych z niewydolnością serca **wyniosły w 2018 r. 2,7 mld zł** i wzrosły o 19,3% w porównaniu do 2016 r.¹⁰

Koszty pośrednie związane z **prezenteizmem** chorych z niewydolnością serca wyniosły 768 mln zł w 2016 roku i **zwiększyły się do 793 mln zł w 2018 roku**, co stanowiło wzrost o 3,2%.¹⁰

Koszty pośrednie będące odzwierciedleniem **utruty produktywności spowodowanej trwałą niezdolnością do pracy** w wyniku niewydolności serca wyniosły w 2018 r. 693 mln zł i w okresie 2016-2018 wzrosły o 18,1%.¹⁰

Koszty pośrednie związane z **absencją chorobową spowodowaną niewydolnością serca** wyniosły 234,7 mln zł w 2018 roku i wzrosły o 40,9%.¹⁰

Konsekwencją utraty produktywności związanej z niewydolnością serca była **strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w 2018 r. w wysokości 1,5 mld złotych**.¹⁰

2.1.6.3 Podsumowanie

Największą składową kosztów bezpośrednich stanowią hospitalizacje (90%) pomimo iż najwięcej pacjentów zarejestrowano w POZ (54%), a nie w lecznictwie szpitalnym (25%).⁴⁸ W Polsce częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca jest ponad 2-krotnie większa niż średnia krajów OECD.¹⁰⁷ Średnia liczba hospitalizacji na 100 pacjentów wynosi 23,6 (na podstawie danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia), co wprost przekłada się na ekonomiczne obciążenia płatnika publicznego.

Bezpośrednie koszty leczenia pacjenta z niewydolnością serca w Polsce mogą wynosić od 3 373,23 PLN do 7 739,49 PLN w przeliczeniu na jednego chorego.¹¹¹

Niedawna refundacja inhibitorów SGLT-2 w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF \leq 50% spowoduje częściowe ograniczenie wydatków NFZ na hospitalizacje chorych z niewydolnością serca. Należy zaznaczyć jednak, że z terapii inhibitorami SGLT-2 skorzystają jedynie chorzy z LVEF \leq 50%, którzy stanowią ok. 60% wszystkich chorych z niewydolnością serca. Chorzy z HFpEF nadal nie mają dostępu do leków o udowodnionej skuteczności, uwzględnionych w najnowszych wytycznych klinicznych, a więc możliwości ich leczenia są w Polsce nadal ograniczone.

Zasadniczo uważa się, że chorzy z HF \leq rEF częściej niż chorzy z HFpEF są hospitalizowani z powodu HF z uwagi na brak trudności diagnostycznych i mniej chorób współistniejących w tej grupie chorych. W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie wyników badań prospektywnych z okresem obserwacji \geq 1 roku wykazano, że hospitalizacje z powodu HF wystąpiły u 44,1% chorych z HF \leq rEF, 34,5% chorych z HFmrEF oraz u 38,2% chorych z HFpEF,⁴³ co sugeruje, że **pomimo mniejszego ryzyka hospitalizacji niż w przypadku HF \leq rEF, hospitalizacje z powodu HF u chorych z HFmrEF i HFpEF mogą nadal stanowić istotne obciążenie dla budżetu płatnika**.

Potencjalne straty gospodarcze związane ze zmniejszeniem produkcji spowodowanym niewydolnością serca (koszty pośrednie) były prawie 2,5-krotnie wyższe w porównaniu z wydatkami ponoszonymi na leczenie (tj. kosztami bezpośrednimi).¹⁰ Jest to przede wszystkim konsekwencja braku dostępności skutecznych technologii medycznych oraz kompleksowego modelu opieki nad pacjentem.¹¹⁸ Największy odsetek w strukturze kosztów stanowiły koszty przedwczesnych zgonów (61% kosztów pośrednich).¹⁰

Niewydolność serca z frakcją wyrzutową LVEF $>$ 50% jest obecnie jedną z największych niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce. Zmniejszenie skali występowania choroby poprzez zwiększenie dostępności nowoczesnych form terapii i poprawę organizacji opieki pozwoliłoby na ograniczenie części kosztów pośrednich.⁴⁸

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny o chorych, dla których do tej pory nie było dostępnej żadnej nowocześnie opcji terapeutycznej wpisuje się jako priorytet Ministra Zdrowia z 2018 r. „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu: chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu”.^{119,120} Konieczne jest jak najszybsze podjęcie działań zmierzających do poprawy sytuacji chorych na niewydolność serca, a celem tych zmian jest zmniejszenie skutków zdrowotnych i ekonomicznych choroby.¹¹⁸

Zgodnie z najnowszymi publikacjami naukowymi oraz opinią ekspertów ochrony zdrowia w Polsce nowoczesna farmakoterapia oraz kompleksowa opieka nad pacjentami są podstawowymi narzędziami poprawy rokowania chorych z niewydolnością serca i zmniejszenia ich śmiertelności. Zastosowanie tych narzędzi wpływa również na ograniczenie liczby hospitalizacji. W rezultacie widoczne są korzyści dla indywidualnego chorego, społeczeństwa ale także gospodarki, przy czym dotyczą one zarówno ograniczenia kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich choroby.¹²¹

Polska zajmuje pierwsze miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców.¹⁰⁷ Wprowadzenie kompleksowych rozwiązań systemowych optymalizujących opiekę nad chorymi z niewydolnością serca - w tym przede wszystkim dostęp do technologii medycznych redukujących ryzyko hospitalizacji i zgonu na tę chorobę - spowoduje przesunięcie ciężaru opieki z trybu szpitalnego na przychodniowy.⁴⁸

Dotychczasowy brak nowoczesnych leków w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory >50% powoduje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, która ma szansę zostać zaspokojona. Dotychczas stosowane terapie ACEI/ARB, beta-adrenolitykami i MRA były stosowane w celu ograniczenia objawów i terapii chorób współistniejących, z powodu braku terapii dedykowanej do modyfikowania choroby. Zmniejszenie skali występowania choroby poprzez zwiększenie dostępności nowoczesnych form terapii i poprawę organizacji opieki pozwoliłoby na ograniczenie części kosztów zarówno bezpośrednich (koszty hospitalizacji), jak i pośrednich (koszty przedwczesnych zgonów).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>50% będzie wpisywać się w rekomendacje panelu ekspertów w ramach raportu Niewydolność serca w Polsce „Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji” z 2020 r. W raporcie wskazano, że występowanie niewydolności serca to narastający problem w obszarze zdrowia publicznego i jedno z najważniejszych wyzwań zdrowotnych w naszym kraju i na świecie. W ramach rekomendacji m.in. zwrócono uwagę na potrzebę poprawy dostępu chorych z niewydolnością serca do leczenia zgodnego z najnowszą wiedzą medyczną, zarówno tego farmakologicznego, jak i pozafarmakologicznego.

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową powyżej 50% umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym z niewydolnością serca w pełnym spektrum frakcji wyrzutowej serca.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Pacjent z przewlekłą niewydolnością serca jest poważnym wyzwaniem terapeutycznym dla całego systemu ochrony zdrowia. Częstość występowania HF gwałtownie wzrasta.^{4,122}

Ponadto, pomimo ciągłego rozwoju metod rewaskularyzacji, leczenia farmakologicznego i elektroterapii, HF wiąże się ze znaczną śmiertelnością, koniecznością częstych rehospitalizacji i wyraźnie obniżoną jakością życia.^{122,123}

Do podstawowych celów leczenia przewlekłej niewydolności serca zalicza się:

- leczenie choroby będącej przyczyną PNS, np. choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wady zastawkowej,
- profilaktyka i leczenie stanów odpowiedzialnych za zaostrzenia PNS,
- zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju,
- poprawa tolerancji wysiłku (wydolności wysiłkowej),
- poprawa jakości życia,
- hamowanie progresji przebudowy lewej komory,
- zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu niewydolności serca i nagłej śmierci sercowej (ogólnie zmniejszenie śmiertelności całkowitej),
- zapobieganie hospitalizacjom.^{3,4,12,124}

Postępowanie nefarmakologiczne

Postępowanie nefarmakologiczne w niewydolności serca:

1. W przypadku nasilonych zatrzymywania sodu i wody w ustroju (NYHA III-IV) - **ograniczenie podaży sodu** zwykle do 2-3 g/d (<2 g/d jeśli objawy się utrzymują, zwłaszcza w razie oporności na diuretyki) i **podaż płynów** do 1,5-2,0 l/d (konieczne gdy stężenie sodu <130 mmol/l). Gdy objawy są łagodne lub umiarkowane, ograniczenie podaży płynów prawdopodobnie nie przynosi korzyści, należy unikać nadmiernej podaży sodu.
2. **Regularna kontrola masy ciała:**
 - a) przyrost masy ciała >2 kg w ciągu 3 dni może świadczyć o zatrzymywaniu wody w ustroju wskutek PNS,
 - b) redukcja masy ciała u osób otyłych,
 - c) poprawa odżywiania u chorych z cechami niedożywienia (BMI <22 kg/m², masa ciała <90% należnej).
3. **Ograniczenie spożycia alkoholu** do 1-12 g/d dla kobiet i ≤20-25 g/d dla mężczyzn, abstynencja przy podejrzeniu kardiomiopatii alkoholowej.
4. **Zaprzestanie palenia tytoniu.**
5. **Unikanie** (jeśli to możliwe) **niektórych leków:** niesteroidowych leków zapalnych i koryzów, glikokortykosteroidów (GKS), leków antyarytmicznych klasy I, soli litu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, dronedronu, niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego, α₁-blokerów, moksonidyny, metforminy, pochodnych tiazolidynodionu, antracyklin.
6. **Szczepienie przeciwko grypie (coroczne) i przeciwko pneumokokom.**

7. Regularna, umiarkowana aktywność fizyczna, w stabilnym stanie fizycznym trening fizyczny, o ile to możliwe.
8. Unikanie podróży do okolic położonych na wysokości >1500 m n.p.m. lub gorących i wilgotnych. Jako środek transportu przy długotrwałej podróży preferuje się samolot, by uniknąć następstwa długotrwałego ograniczenia ruchu.
9. Rozpoznawanie i leczenie klinicznie istotnej depresji.
10. W przypadku współistniejącego centralnego bezdechu sennego potwierdzonego polisomnograficznie należy rozważyć zastosowanie CPAP (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*).¹²

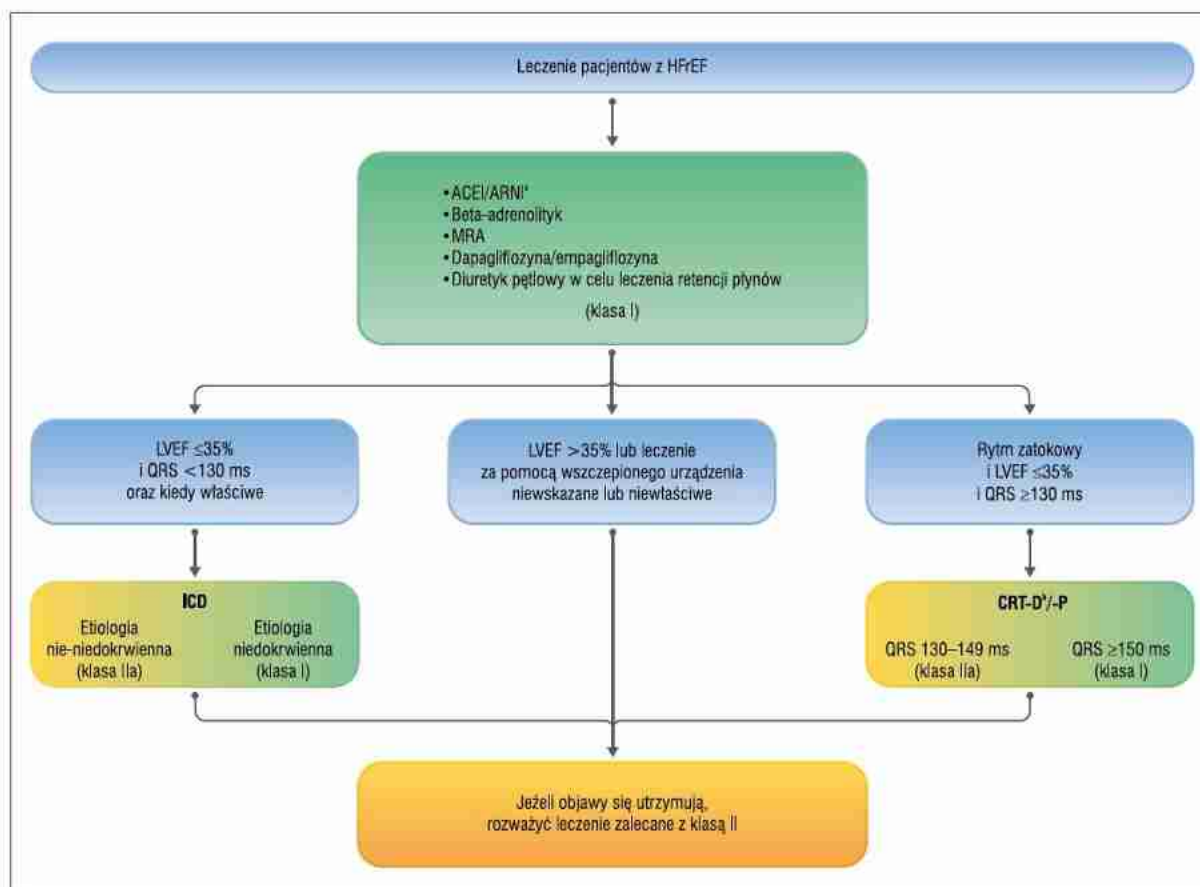
Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności serca

Leczenie farmakologiczne należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać do dawki docelowej, której skuteczność udokumentowano w badaniach klinicznych, lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta.¹²

Leki stosowane w leczeniu chorych z HFrEF

Farmakoterapia jest podstawą leczenia HFrEF i powinna zostać zastosowana razem z metodami нефarmakologicznymi, zanim będzie się rozważać leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń.^{3,4}

Poniżej przedstawiono algorytm leczenia HF z obniżoną frakcją wyrzutową wg wytycznych europejskich (ESC 2021)^{3,4} z wykorzystaniem leków i urządzeń wszczepialnych.

Rys. 34. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wg wytycznych ESC z 2021 roku.^{3,4}

a Zamiast ACEI; b jeżeli jest to właściwe;

Klasa I zaleceń - kolor zielony; Klasa IIa zaleceń - kolor żółty;

ACEI - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI - antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CRT-D - terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; CRT-P - terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; HFrEF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator; MRA - antagonist receptoru mineralokortykoidowego.

Wykazano, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone*, RAAS) oraz współczulnego układu nerwowego za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) lub antagonisty receptora angiotensynowego (ARB) z inhibitorem neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*, ARNI), beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA) zwiększa przeżywalność, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu HF oraz zmniejsza objawy u pacjentów z HFrEF. Leki te są podstawą farmakoterapii u pacjentów z HFrEF. Połączenie ACEI lub ARNI, beta-adrenolityku oraz MRA jest zalecane jako podstawowe leczenie u tych pacjentów, chyba że leki te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane.^{3,4}

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2), dapagliflozyna i empagliflozyna, dołączone do leczenia za pomocą ACEI/ARNI, beta-adrenolityku i MRA zmniejszyły ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i nasilenia HF u pacjentów z HFrEF. O ile leki te nie są przeciwwskazane lub nietolerowane, zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny u wszystkich

pacjentów z HFrEF leczonych już za pomocą ACEI/ARNI, beta-adrenolityku i MRA, niezależnie od tego, czy występuje u nich cukrzyca, czy nie.^{3,4}

Diuretyki pętlowe zaleca się w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych zastoju u pacjentów z HFrEF. Celem leczenia diuretycznego jest uzyskanie i utrzymanie stanu normowolemii z użyciem jak najmniejszych dawek diuretyków.^{3,4}

Miejsce ARB w leczeniu HFrEF zmieniło się w ciągu ostatnich kilku lat. Leki te zaleca się obecnie u pacjentów, którzy nie tolerują ACEI lub ARNI z powodu poważnych działań niepożądanych.^{3,4}

Iwabradyna zwalnia czynność serca poprzez hamowanie kanałów I_r w węźle zatokowym i w związku z tym jest skuteczna jedynie u pacjentów z rytmem zatokowym.^{3,4}

Połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu można rozważać w celu zmniejszenia umieralności u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEI, ARNI oraz ARB (lub u których wszystkie te leki są przeciwwskazane).^{3,4}

Digoksynę można rozważać u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji.^{3,4}

Leki stosowanie w leczeniu chorych z HFmrEF

Podobnie jak w innych kategoriach, w celu leczenia zastoju należy stosować **diuretyki**.^{3,4}

Od momentu publikacji wytycznych ESC z 2021 r. ogłoszono wyniki dwóch badań klinicznych z inhibitorami SGLT2 (empagliflozyna i dapagliflozyna) u pacjentów z HF i LVEF >40%, które uzasadniają uaktualnienie zaleceń zarówno w HFmrEF, jak i HFpEF.^{125,126}

Na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved¹²⁷ oraz badania DELIVER¹²⁸ **inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna i empagliflozyna)** zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku^{125,126}, zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF stosowanie **inhibitorów SGLT2** może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania **ACEI** u pacjentów z HFmrEF. U wielu pacjentów z HFmrEF występuje jednak również CAD, nadciśnienie tętnicze lub pozawałowa dysfunkcja skurczowa LV, a więc będą oni i tak otrzymywać ACEI. Można więc rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z HFmrEF.^{3,4}

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania **ARB** u pacjentów z HFmrEF. Podobnie jak w przypadku ACEI, wielu pacjentów z HFmrEF będzie i tak otrzymywać ARB z innych wskazań sercowo-naczyniowych. Można więc rozważyć stosowanie ARB u pacjentów z HFmrEF.^{3,4}

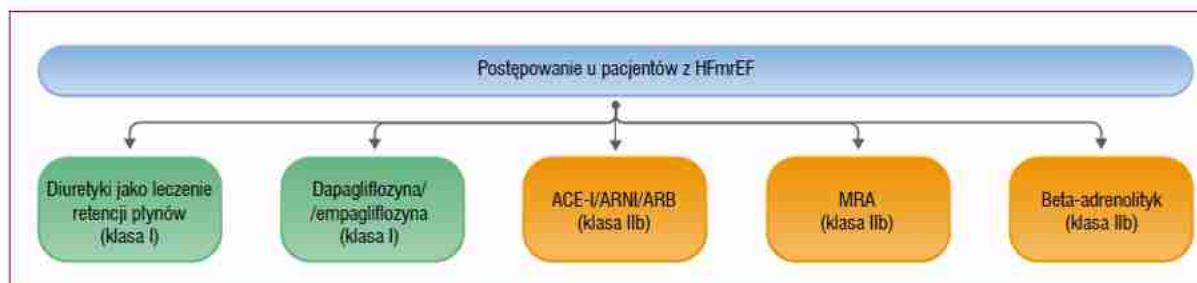
Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania **beta-adrenolityków** u pacjentów z HFmrEF. Wielu pacjentów z HFmrEF może mieć inne sercowo-naczyniowe wskazanie do stosowania beta-adrenolityku, takie jak AF lub dławica piersiowa. U pacjentów z HFmrEF można więc rozważać leczenie za pomocą beta-adrenolityków.^{3,4}

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania **MRA** u pacjentów z HFmrEF, jednak można u nich rozważyć takie leczenie.^{3,4}

Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania **ARNI** w HFmrEF, jednak u chorych z HFmrEF można rozważyć zastosowanie leków z tej grupy.^{3,4}

Poniżej przedstawiono algorytm leczenia HF z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową wg aktualizacji wytycznych europejskich (ESC 2023).^{125,126}

Rys. 35. Algorytm leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wg aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku.^{125,126}



Klasa I zaleceń - kolor zielony; Klasa IIb zaleceń - kolor żółty;

ACE-I, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ARB, antagonistą receptora angiotensynowego, ARNI, antagonistą receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; MRA, antagonistą receptora mineralokortykoidowego.

Leki stosowane w leczeniu chorych z HFpEF

Podobnie jak w innych kategoriach, w celu zmniejszania objawów zastoju należy stosować **diuretyki**.^{3,4}

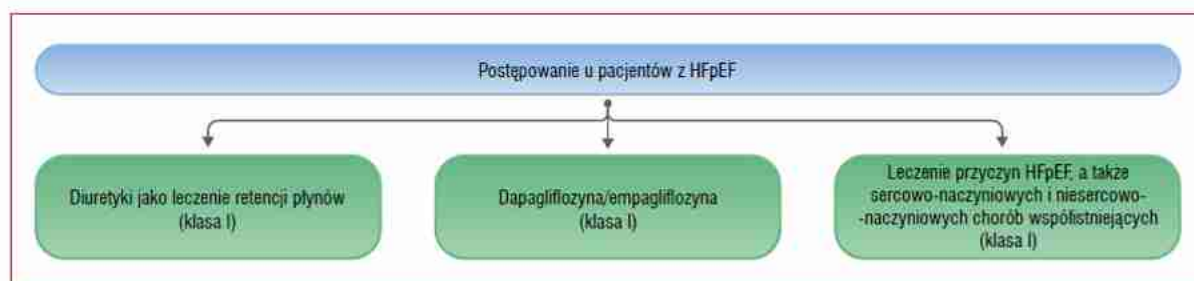
Od momentu publikacji wytycznych ESC z 2021 r. ogłoszono wyniki dwóch badań klinicznych z inhibitorami SGLT2 (empagliflozyna i dapagliflozyna) u pacjentów z HF i LVEF >40%, które uzasadniają uaktualnienie zaleceń zarówno w HFmrEF, jak i HFpEF.^{125,126}

Na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved¹²⁷ oraz badania DELIVER¹²⁸ **inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna i empagliflozyna)** zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku^{125,126}, zgodnie z którymi u pacjentów z HFmrEF stosowanie **inhibitorów SGLT2** może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących.^{3,4}

Poniżej przedstawiono algorytm leczenia HF z zachowaną frakcją wyrzutową wg aktualizacji wytycznych europejskich (ESC 2023).^{125,126}

Rys. 36. Algorytm leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory wg aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku.^{125,126}



Klasa I zaleceń - kolor zielony

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w niewydolności serca zachowaną frakcją wyrzutową przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- *European Society of Cardiology* (ESC 2021^{3,4} oraz ESC 2023^{125,126} - częściowa aktualizacja);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2018¹²⁹, NICE DAPA 2021¹³⁰, NICE EMPA 2021¹³¹, NICE DAPA 2023¹³², NICE EMPA 2023¹³³);
- *American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines* (ACC/AHA 2022);⁷
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 2016);¹³⁴
- *The Canadian Cardiovascular Society* oraz *Canadian Heart Failure Society* (CCS 2017¹³⁵ i CCS/CHFS 2020¹³⁶ - częściowa aktualizacja).

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne^{137,138} powołuje się na wytyczne *European Society of Cardiology* z 2021 roku oraz aktualizację wytycznych z 2023 r.

Przyjęty schemat leczenia stosowany w przypadku HFrEF nie ma zastosowania u pacjentów z HFpEF. Do 2021 r. w populacji HFpEF, ze względu na brak zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego chorobę, leczenie ukierunkowane było na zmniejszanie objawów zastoju za pomocą leków moczopędnych (preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż diuretyki tiazydowe mogą być przydatne w przypadku występowania NT w hipokaliemii).^{3,4,123}

Inhibitory SGLT2 zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych ESC z 2023 r.^{125,126} oraz wytycznych ACC/AHA z 2022 roku⁷ (na podstawie wyników badania EMPEROR-Preserved¹²⁷ dla empagliflozyny oraz badania DELIVER¹²⁸ dla dapagliflozyny), zgodnie z którymi u pacjentów z HFpEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Informacje dotyczące schematów leczenia i rekomendowanych interwencji w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z niewydolnością serca z zachowaną (HFpEF) frakcją wyrzutową zamieszczono poniżej.

Tab. 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla HFpEF.

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| Wytyczne polskie | |
| Polskie Towarzystwo Kardiologiczne ^{137,138} | Polskie Towarzystwo Kardiologiczne powołuje się na wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> z 2021 roku oraz aktualizację wytycznych z 2023 r. |
| Wytyczne zagraniczne | |
| <i>European Society of Cardiology</i> (ESC 2021 ^{3,4} oraz aktualizacja ESC 2023) | <u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF):</u> 1. U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (klasa zalecenia: I, poziom dowodów: C). |

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <p>2. Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych (klasa zalecenia: I, poziom dowodów: C).</p> <p>3. Inhibitor SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia: 1, poziom dowodów: A).</p> <p><u>Klasa zaleceń:</u> I - zaleca się lub jest wskazane; IIa - należy rozważyć; IIb - można rozważyć; III - nie zaleca się.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p> |
| <p><i>American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines z 2022 r. (ACC/AHA 2022)⁷</i></p> | <p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z HFpEF i nadciśnieniem powinni otrzymywać leki w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej w celu zapobiegania zachorowalności (klasa zalecenia 1, poziom dowodów C-LD). 2. U pacjentów z HFpEF stosowanie inhibitorów SGLT2 może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia 2a, poziom dowodów B-R). 3. U pacjentów z HFpEF leczenie AF może być przydatne w łagodzeniu objawów (klasa zalecenia 2a, poziom dowodów C-EO). 4. U wybranych chorych z HFpEF można rozważyć zastosowanie MRA w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie u chorych z LVEF na dolnym końcu spektrum (klasa zalecenia 2b, poziom dowodów B-R). 5. U wybranych pacjentów z HFpEF można rozważyć zastosowanie ARB w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF na dolnym końcu spektrum (klasa zalecenia 2b, poziom dowodów B-R). 6. U wybranych pacjentów z HFpEF można rozważyć zastosowanie ARNi w celu zmniejszenia hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF na dolnym końcu spektrum (klasa zalecenia 2b, poziom dowodów B-R). 7. U pacjentów z HFpEF rutynowe stosowanie azotanów lub inhibitorów fosfodiesterazy-5 w celu poprawy aktywności lub jakości życia jest nieskuteczne (bez korzyści, poziom dowodów B-R). |

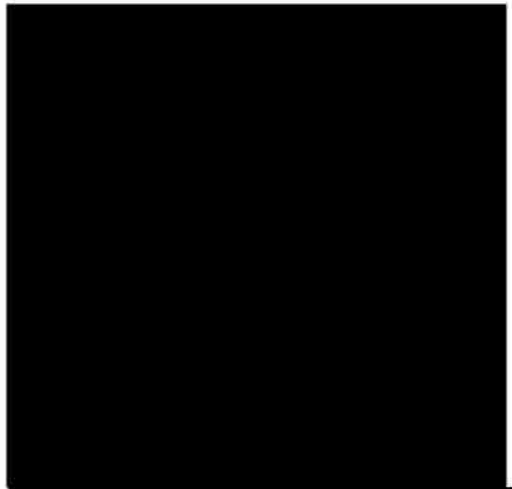
| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> <pre> graph LR A[Symptomatic HF with LVEF ≥50%] --> B[Diuretics, as needed (1)] A --> C[SGLT2i (2a)] A --> D[ARNI* (2b)] A --> E[MRA* (2b)] A --> F[ARB* (2b)] </pre> </div> <p>* większe korzyści u pacjentów z LVEF bliżej 50%.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>A - wysokiej jakości dowody naukowe z więcej niż 1 badania RCT, lub metaanalizy badań RCT wysokiej jakości lub co najmniej jedno badanie RCT potwierdzone przez rejestr wysokiej jakości;</p> <p>B-R - umiarkowanej jakości dowody naukowe z ≥ 1 badania RCT, lub metaanalizy badań RCT umiarkowanej jakości;</p> <p>B-NR - umiarkowanej jakości dowody naukowe z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, obserwacyjnego lub rejestru;</p> <p>C-LD - badania randomizowane lub bez randomizacji z ograniczeniami lub metaanaliza takich badań, badania fizjologiczne lub dotyczące mechanizmów choroby;</p> <p>D - konsensus ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego.</p> |
| <p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018¹²⁹)</i></p> | <p><u>Leczenie chorych niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuretyki powinny być rutynowo stosowane w celu złagodzenia objawów zastoinowych i zatrzymywania płynów u chorych z niewydolnością serca, a ich dawki należy zmieniać (w górę i w dół) w zależności od potrzeb po rozpoczęciu kolejnych terapii niewydolności serca. 2. Chorym z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową należy zwykle podawać niską lub średnią dawkę diuretyków pętlowych (na przykład mniej niż 80 mg furosemidu na dobę). Chorzy, u których niewydolność serca nie reaguje na to leczenie, będą potrzebować dalszej specjalistycznej porady. <p>Najnowsze wytyczne NICE (na podstawie rekomendacji refundacyjnych z 2023 r.^{132,133}) rekomendują stosowanie dapagliflozyny i empagliflozyny</p> |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).¹⁶⁰

Tab. 28. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN | Forxiga®, tabletki powlekane 10 mg: <ul style="list-style-type: none"> 30 szt., kod EAN: 05909990975884. |
| Kod ATC i nazwa grupy | A10BK01. Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2) |
| Substancja czynna | dapagliflozyna |
| Wskazanie rejestracyjne | <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA |
| Dawkowanie | <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> |
| Sposób podawania | Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. |

| | |
|--|--|
| | <p>Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.</p> <p>Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24 godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p> |
|--|--|

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 29. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017 r. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | <p>- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. |

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40% (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono

dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 30. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

| Układy i narządy | Bardzo często | Często* | Niezbyt często** | Rzadko | Bardzo rzadko |
|---|--|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych ^{a,b,c} , zakażenia układu moczowego ^{a,b,d} | zakażenia grzybicze** | | martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,i} |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b | | niedobór płynów ^{b,e} wzmoczone pragnienie** | cukrzycowa kwasica ketonowa (gdzie lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,i,k} | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | zawroty głowy | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | zaparcia**, suchość w ustach** | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | wysypka ^l | | | obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | ból pleców* | | | |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | | dysuria, wielomocz ^{a,f} | nykturia** | | cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | świąd sromu i pochwy**, świąd narządów płciowych** | | |
| Badania laboratoryjne | - | zwiększony hematokryt ^g , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{a,b} , zwiększenie stężenia | | |

| Układy i narządy | Bardzo często | Często* | Niezbýt często** | Rzadko | Bardzo rzadko |
|------------------|---------------|--|---|--------|---------------|
| | | początkowego ^b , dyslipidemia ^h | mocznika we krwi**, zmniejszenie masy ciała** | | |

^a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

^e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

^f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

^h Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

ⁱ Patrz punkt 4.4. ChPL.

^j Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

^k Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta. W badaniu DELIVER po jednym (< 0,1%) pacjentce z każdej grupy terapeutycznej zgłosiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażenia narządów płciowych. U 3 pacjentów (0,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną, a w grupie otrzymującej placebo nie było takich pacjentów.

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę.

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez

niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonilomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER, zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 6 (0,2%) pacjentów z grupy leczonej dapagliflozyną i u 7 (0,2%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii były obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane

były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I)/ antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 35 (1,1%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 31 (1,0%) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. *diabetes ketoacidosis*- DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zdarzenia DKA zgłaszano u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup - grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 41 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 37 (1,2%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 13 (0,4%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego, a w grupie otrzymującej placebo było 9 (0,3%) takich pacjentów.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo).

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i <60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy o ≤ 44 mikromole/l (0,5 mg/dl) w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniach DAPA-HF i DELIVER wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-HF początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło $-4,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej dapagliflozyną i $-1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: $-5,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej dapagliflozyną i $-4,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zmniejszenie średniej eGFR po jednym miesiącu wyniosło $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej dapagliflozyną i $-0,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo. Po 24 miesiącach zmiana eGFR względem wartości początkowych była podobna w obu grupach terapeutycznych: $-4,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej dapagliflozyną i $-3,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło $-4,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej dapagliflozynę i $-0,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła $-7,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie otrzymującej dapagliflozynę i $-8,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie placebo.

Dzieci

Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny obserwowany w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana w Polsce w następujących wskazaniach:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z $\text{LVEF} \leq 50\%$ 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 $\text{LVEF} \leq 40\%$) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z $\text{LVEF} 41-50\%$);

- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.¹⁶¹

Obecnie w Polsce leczenie dapagliflozyną przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>50%, nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.¹⁶¹

Dapagliflozyna refundowana jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

3.2.1 Warunki refundacji dla dapagliflozyny

Wnioskowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.)

w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”.

Tab. 31. Wnioskowany sposób finansowania.

| | |
|---|---|
| Proponowana cena zbytu netto | Forxiga® (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 szt., kod EAN: 05909990975884; |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę |
| Poziom odpłatności | |
| Grupa limitowa | istniejąca grupa limitowa (251.0) |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | tak |

Tab. 32. Wnioskowane wskazanie.

| | |
|-----------------------|--|
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥300 pg/ml (lub ≥600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA |
|-----------------------|--|

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce w następujących wskazaniach:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
-wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z $LVEF \leq 50\%$ 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 $LVEF 41-50\%$);
 - Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej¹⁶²) [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie jest następujące: Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową $LVEF > 50\%$, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. ¹⁶³ o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego

wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2024 roku ustalono na 4 300 PLN.¹⁶⁴

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD⁴) w opakowaniu wynosi [REDACTED] Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat dapagliflozyny) będzie wynosić [REDACTED]

Dapagliflozyna, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni,

[REDACTED]

[REDACTED] W związku ze zmianą marż detalicznych od stycznia 2025 r. zgodnie z Ustawą refundacyjną¹⁶², cena detaliczna przyjęta w analizie wyniosła [REDACTED]

⁴ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg.

Tab. 33. Wnioskowana cena dapagliflozyny (dane Wnioskodawcy).

| Zawartość opakowania | CZB, PLN | UCZ*, PLN | CHB**, PLN | CD, PLN | WLF, PLN | WDŚ, PLN | Koszt NFZ, PLN |
|--------------------------|----------|-----------|------------|---------|----------|----------|----------------|
| Forxiga®, 10 mg, 30 szt. | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; CZB - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. ^ obecnie/ od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizach).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.



Tab. 34. Cena dapagliflozyny z RSS (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

| | Koszt NFZ, PLN/opak. | Koszt pacjenta, PLN/opak. | Koszt NFZ + pacjenta, PLN |
|-----------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| Cena bez RSS (tabela wyżej) | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| RSS | ██ | | |
| Cena z RSS | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS); * obecnie/ od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizach).

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dapagliflozyna była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA (patrz tabela poniżej), dla którego uzyskała pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości¹⁶⁵ oraz pozytywną warunkową rekomendację Prezesa Agencji.¹⁶⁶

Dapagliflozyna była również oceniana 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 (patrz tabela poniżej), dla którego uzyskała pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości¹⁶⁷ oraz pozytywną warunkową rekomendację Prezesa Agencji.¹⁶⁸

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca.

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|--|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2023 z dnia 11 września 2023 roku</p> <p>Rekomendacja nr 102/2023 z dnia 12 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991245443, • Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245467, • Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245498, <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego pogłębienia RSS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Główne argumenty decyzji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu pacjentów z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, • lek jest zalecany przez wszystkie światowe towarzystwa kardiologiczne, w większości już od 2016 r. Obecnie wskazanie to jest najsilniejsze (klasa I), a lek jest zalecany jako pierwszorazowy, • lek nie jest refundowany tylko w 3 krajach Unii Europejskiej, • finansowanie leku będzie wiązało się ze znacznym wzrostem obciążeń budżetu płatnika publicznego, z niewielkim obniżeniem obciążenia dla pacjenta, [...]. | <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991245443; • Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245467; • Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245498, <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa pod uwagę wzięto analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, obejmujących zastosowanie leków z grupy flozyn (SGLT2) jako uzupełnienie zalecanej terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$. Ponadto do analizy włączono randomizowane badanie rejestracyjne dla sakubitrylu + walsartanu - PARADIGM-HF.</p> <p>Wyniki metaanalizy post-hoc badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced w grupie pacjentów stosujących SAKU/WAL+SGLT2+OMT (optymalne leczenie farmakologiczne) w porównaniu do grupy przyjmującej SGLT2+OMT wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych.</p> <p>Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań klinicznych wysokiej jakości względem komparatora odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej. Przedstawione wyniki analiz post-hoc cechują się niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Ponadto analiza w podgrupach badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced polegała na ocenie porównawczej zastosowania leku Entresto w skojarzeniu z lekiem z grupy SGLT2 + OMT vs SGLT2 + OMT. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zastosowania sakubitrylu/walsartanu w skojarzeniu z lekami z grupy SGLT2 i OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT nie była</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|--|
| | | <p>predefiniowana w protokole badań w związku z czym subpopulacja pacjentów stosujących lek Entresto stanowiła jedynie niewielką część populacji (11% w badaniu DAPA-HF oraz ok. 18% w badaniu EMPEROR-Reduced).</p> <p>W ocenie ekonomicznej wskazano, że stosowanie Entresto + optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) względem ACEi +OMT jest [...]. Niemniej jednak analiza ekonomiczna obarczona jest wieloma ograniczeniami, takimi jak: ekstrapolacja wyników badania poza horyzont czasowy badań klinicznych, czy przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących [...]. W oszacowaniach nie uwzględniono także danych pochodzących z analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, stanowiących podstawę wnioskowania w analizie klinicznej.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie leku Entresto we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z [...]. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią, a także z przyjętych w modelowaniu założeń w zakresie [...]. Jednocześnie wskazany komparator (ACEi) w analizie wpływu na budżet nie jest zgodny z kompartarorami przyjętymi w analizie klinicznej i ekonomicznej - optymalne leczenie farmakologiczne.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2023 z dnia 15 maja 2023 roku</p> <p>Rekomendacja nr 49/2023 z dnia 17 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884, • Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860, <p>we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie</p> | <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny” i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków), [...].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|-------------------|--|--|
| | <p>ich za odpłatnością 30%. Z uwagi na potencjalnie duże obciążenie budżetu płatnika publicznego Rada Przejrzystości proponuje utrzymanie aktualnie obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> <i>Główne argumenty decyzji</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia w proponowanej rozszerzonej populacji chorych z niewydolnością serca jest efektywne klinicznie i kosztowo. 2. Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem aktualnego wskazania refundacyjnego, zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych i opinią ekspertów. 3. Poza fozynami żadne leczenie w grupie docelowej nie jest skuteczne. | <p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii jest oparta głównie o wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie DELIVER. Dotyczyło ono porównania dapagliflozyny (DAPA) dodanej do terapii standardowej, SoC (ang. Standard of Care) z placebo (PLC) również dodanego do terapii standardowej w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana).</p> <p>Wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. pogorszenie HF (niewydolności serca), nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92]). Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23% (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89]). W zakresie pilnej wizyty HF nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,3 roku (mediana) nie wiązało się z istotnie statystyczną różnicą w zakresie ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 1,07]) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05]). Ponadto, w badaniu DELIVER oceniono jakość życia z zastosowaniem kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Wyniki badania wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem istotnych statystycznie korzyści w zakresie kilku domen, niemniej różnice te nie są istotne klinicznie.</p> <p>W zakresie analizy bezpieczeństwa zastosowanie DAPA vs PLC w okresie obserwacji 2,3 roku (mediana) w analizowanej populacji pacjentów wiązało się z istotnie statystyczną mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki łącznie (OR= 0,86 [95%CI: 0,75; 0,99]). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.</p> <p>Odnaleziono 4 opracowania wytycznych klinicznych odnoszące się do leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; PTK 2022 (wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), oparte na wytycznych ESC 2021 (ang. European Society of Cardiology), ESC 2021, ACC/AHA 2022 (ang. American College of Cardiology/American Heart Association) oraz CCS-CHFS 2021 (ang.</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|---|--|
| | | <p>Canadian Cardiovascular Society- Canadian Heart Failure Society), w których omówiono jedynie postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. Inhibitory SGLT2 (flozyny) zostały uwzględnione jedynie w wytycznych ACC/AHA z 2022 roku, zgodnie z którymi u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową ich stosowanie może być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W przypadku pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową, zgodnie z zalecaniami ACC/AHA 2022, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń IC), wskazuje się na zastosowanie antagonistów receptora angiotensyny, antagonistów receptora mineralokortykoidowego oraz skojarzenie antagonisty receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (klasa zaleceń IIb). Należy zaznaczyć, że pozostałe wytyczne zostały opublikowane przed datą publikacji wyników badania DELIVER oraz rejestracją dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF >40%. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na ocenę brytyjskiego NICE. Publikacja rekomendacji NICE jest planowana na 21 czerwca 2023 r., zaś rekomendacja niemieckiego komitetu G-BA w sierpniu 2023 r.</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie. Dodatkowo sugeruje się ustalenie jednakowej ceny za DDD niezależnie od wielkości opakowania.</p> <p>Ponadto, w związku z zapisem zlecenia MZ, w którym wskazano, iż ocena powinna zawierać, opierającą na wynikach klinicznych, propozycję ujednoczonego wskazania dla dapagliflozyny i empagliflozyny, rekomenduję ujednoczenie wskazania w zakresie stężenia NT-proBNP u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków do poziomu powyżej wartości 600 pg/ml.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 44/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku</p> | <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: przewlekła</p> | <p><u>Rekomendacja:</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, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, we wskazaniu: przewlekła</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|---|--|
| <p>Rekomendacja nr 44/2023z dnia 18 kwietnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p>niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzoną w badaniu echokardiograficznym strukturalną chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową 30%, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Główne argumenty decyzji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • udowodniona skuteczność kliniczna leku Jardiance (empagliflozyna). <p>Badanie kliniczne wysokiej jakości wykazało, że stosowanie empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Niemniej analiza wpływu na przeżycie nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny jak również z powodów sercowo-naczyniowych. Nie wykazano też istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny.</p> <p>Przewidywany wzrost docelowej populacji może być niedoszacowany, a co za tym idzie może to prowadzić do znacznego wzrostu obciążeń dla płatnika publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada stoi na stanowisku, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne pod warunkiem</p> | <p>niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory) i wydawanie leku w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej - hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny - hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej. <p>Odnotowano różnice IS względem PLC w odniesieniu do</p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacji z przyczyny niewydolności serca - oceny nasilenia objawów przy użyciu kwestionariusza KCCQ-CSS w 52 tygodniowym okresie RB = 1,09 NNT = 24. <p>Ocena bezpieczeństwa wskazuje na trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych w ramieniu EMPA+SoC w porównaniu do PLC+SoC, odpowiednio 2,2% i 0,7%. Wśród innych zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu interwencji względem komparatora występują zakażenie dróg moczowych, niedociśnienie i niedociśnienie objawowe.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że populacja osób LVEF >40% z ww. poziomem pro-BNP >300 pg/ml stanowiła 100% w badaniu klinicznym. Ok. 1/3 badanych stanowiły osoby z LVEF >60%, 1/3 - osoby z LVEF między 50 a 60%.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej EMPA+SoC w miejsce SoC jest [...]. Oszacowany ICUR dla porównania EMPA+SoC vs SoC wyniósł 52 011 PLN/QALY bez RSS oraz [...] z</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|--|
| | znaczącego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. | <p>RSS. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo opłacalności terapii EMPA+SoC w porównaniu z SoC na poziomie [...]%. 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 [...] roku refundacji. 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. 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. Wobec powyższego, ewentualna refundacja jest zasadna pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku</p> <p>Rekomendacja nr 7/2022 z dnia 11 stycznia 2022 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej leki przeciwcukrzycowe-flozyny i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto oraz [...] i zabezpieczenia wydatków</p> | <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przeprowadzona analiza kliniczna dostarcza dowód w postaci badania z randomizacją, oceniający skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny (EMPA) dodanej do leczenia standardowego (SoC) u dorosłych chorych, z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤ 40%; HFREF). W badaniu odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|---|
| | <p>płatnika publicznego przez zastosowanie instrumentu cappingu lub Price Volume Agreement.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p><i>Główne argumenty decyzji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność w powszechnym i ważnym problemie zdrowotnym udokumentowana w badaniu naukowym o wysokiej jakości; • Efektywność kosztowa. <p><i>Uwaga Rady</i></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dążenie do ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla flozyn.</p> | <p>hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie chorych stosujących EMPA+SoC w porównaniu do grupy PLC+SoC (HR=0,75 [95% CI: 0,65; 0,86]; p<0,001). Określenie skuteczności leczenia zostało przedstawione przy uwzględnieniu złożonego punktu końcowego. Rozpatrując te punkty końcowe oddzielnie, znamienne różnice wykazano wyłącznie w przypadku oceny częstości hospitalizacji, nie wykazano ich natomiast w zakresie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że stosowanie empagliflozyny względem komparatora (SoC) jest [...] Jednakże, po analizie założeń przyjętych w modelu ekonomicznym należy wskazać, że istnieją zastrzeżenia, które wpływają na niepewność wyników, w tym m. in. Przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących utrzymywania się efektu leczenia, uwzględnienie wyniku dotyczącego zgonu pomimo braku różnicy istotnej statystycznie). Należy również zauważyć, że mediana okresu obserwacji w analizowanym badaniu wyniosła 16 miesięcy, jest to zatem stosunkowo krótki czas dla oceny terapii stosowanej przewlekłe.</p> <p>Wzięto pod uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [...].</p> <p>Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotności problemu zdrowotnego i możliwe korzyści wynikające z niższego ryzyka hospitalizacji, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem [...].</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884, • Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853, <p>we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV</p> | <p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤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 na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|--|
| | <p>NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne [...] instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zawarciu umowy cenowo-wolumenowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność kliniczna i użyteczność kosztowa uzasadniają refundację leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko związane z dużą i prawdopodobnie niedoszacowaną populacją chorych można ograniczyć za pomocą instrumentu dzielenia ryzyka w postaci umowy cenowo-wolumenowej.</p> | <p>ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika i nie uwzględnia rozwiązań, które zabezpieczyłyby przed nadmiernym ryzykiem. Ponadto, część parametrów wykorzystanych przez wnioskodawcę do oszacowania populacji docelowej może budzić wątpliwości. Odsetek pacjentów skłonnych doptacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań. Ponadto parametr nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotności problemu zdrowotnego i możliwe korzyści wynikające z niższego ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego niższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 63/2016 z dnia 14 października 2016 r. Prezesa Agencji Oceny</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan)tabletki powl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 mg/26 mg, 28 tabl. powl., EAN 5909991245443, • 49 mg/51 mg, 56 tabl. powl., EAN 5909991245467, • 97 mg/103 mg, 56 tabl. powl., EAN 5909991245467,, <p>we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEI</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powl., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powl., EAN 5909991245443; • Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powl., 48 mg/51 mg, 56 tabl. powl., EAN 5909991245467; • Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powl., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powl., EAN 5909991245467, <p>we wskazaniu dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEI (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|------------------------------------|---|---|
| Technologii Medycznych Taryfikacji | <p>i (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca, na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Produkt leczniczy Entresto to preparat złożony będący połączeniem sakubitrylu i walsartanu. Analiza kliniczna oparta głównie na wynikach randomizowanego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania PARADIGM-HF, wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem w odniesieniu do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. Wnioskowanie jest jednak ograniczone, ponieważ grupa pacjentów uczestniczących w badaniu składała się z osób młodszych, o mniej zaawansowanej chorobie i dłuższym oczekiwanym przeżyciu w porównaniu do populacji, której lek ma być dedykowany w ramach ocenianego wniosku.</p> <p>Stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu zalecają również wytyczne praktyki klinicznej (PTK 2015, SIGN 2016, CCS 2016, ESC 2016) oraz eksperci kliniczni. Istnieją podstawy do utworzenia dla przedmiotowej technologii odrębnej grupy limitowej, ponieważ lek daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatorów oraz cechuje się odmiennym mechanizmem działania.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w niektórych parametrach lek cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem. Dlatego podczas rozpoczynania terapii z użyciem</p> | <p>serca, na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej z poziome odpłatności dla pacjenta: ryczałt.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu.</p> <p>Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgony ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o ≥ 1 klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalapilem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Natomiast uwzględniając ciężkie zdarzenia niepożądane wnioskowaną interwencję cechowało wyższe ryzyko wystąpienia choroby serca. Zestawienie pozostałych zdarzeń niepożądanych w powyższych grupach nie wykazało różnic istotnych statystycznie bądź też wnioskowany lek okazał się bezpieczniejszy. Zgodnie z wytycznymi w sytuacji nietolerancji ACEI powinno zastosować się ARB, dlatego też jako komparator powinno uznać się także leki z grupy ARB. Wnioskodawca nie przedstawił badań dla takiego porównania.</p> <p>Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na kosztową opłacalność interwencji niezależnie od przyjętego wariantu (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka czy też nie) oraz perspektywy. Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest m. in. przyjęcie w modelu 30-letniego horyzontu czasowego (interpretowany jako dożywności). Badanie, na którym oparto model ekonomiczny posiadało okres obserwacji równy 27 miesięcy. W przypadku gdy w modelu wnioskodawcy horyzont czasowy zostanie zmieniony z dożywności na równy z czasem obserwacji w badaniu to ICUR (z perspektywy NFZ/wspólnej) wzrośnie czyniąc technologię nieefektywną kosztowo.</p> <p>Koszty płatnika przedstawione w analizie wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych, gdyż mimo wykorzystania danych z trzech polskich rejestrów, uzyskano 3 różne oszacowania liczebności populacji.</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|---|
| | <p>Entresto należy pamiętać o ryzyku niedociśnienia, objawów obrzęku naczynioruchowego, zaburzenia czynności nerek, ryzyku rabdomiolizy oraz monitorować stężenie potasu.</p> <p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy lek jest efektywny kosztowo przy założeniu długiego horyzontu czasowego, który przekracza dotychczasowe obserwacje. Model przyjęty jako podstawa analizy posiada wiele istotnych ograniczeń, które mogą prowadzić do przeszacowania efektywności kosztowej. Istnieje również ryzyko, że w ramach refundacji aptecznej lek może być nadużywany i stosowany w znacznie szerszej populacji niż wnioskowana, dlatego należy zabezpieczyć budżet płatnika przed nadmiernymi wydatkami.</p> | <p>Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych z czego 7 pozytywnych, a 1 negatywną.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2012 z dnia 12 listopada</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2012 z dnia 12 listopada</p> <p>Rekomendacja nr 104/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Rekomendacja nr 105/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie betaadrenolitykiem jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym o wysokiej jakości (badanie SHIFT), oraz [...]. Znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii</p> | <p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439/7,5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340477 we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo ni jest tolerowane.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa za uzasadnione finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Zastosowanie iwabradyny populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w dobrej jakości randomizowanym badaniu klinicznym. Wyniki badania SHIFT pozwalają wnioskować, iż terapia iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązała się m.in. z ze znamienym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-</p> |

| Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|-------------------|--|--|
| | są uzasadnione z uwagi na epidemię niewydolności serca w Polsce. | <p>naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej wskazują, że lek jest efektywny kosztowo, zarówno przy zastosowaniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez niego. Próg opłacalności, określony na poziomie 3xPKB <i>per capita</i> nie został przekroczony zarówno dla poziomu obowiązującego na dzień złożenia wniosku (99 543 PLN), jak i poziomu aktualnie obowiązującego (105 801 PLN).</p> <p>Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, w tym <i>European Society of Cardiology 2012</i> oraz przedstawione opinie ekspertów, wskazują na zasadność stosowania iwabradyny w omawianym wskazaniu.</p> <p>Jednocześnie, Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w przedmiotowym kształcie, jako generującego niewspółmiernie wysokie koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Omawiany produkt leczniczy powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej, nowej grupy limitowej obejmującej jedynie dany produkt.</p> |

[...]zaczerniony fragment stanowiska/uzasadnienia stanowiska

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 12.07.2024 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy dapagliflozyna w HFpEF jest refundowana w ponad połowie krajów UE/EFTA, w tym w większości krajów bez ograniczeń (tj. zgodnie z ChPL).

Tab. 36. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| NICE 2023 ¹³² | Przewlekła niewydolność serca. | NICE rekomenduje dapagliflozynę jako opcję leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową u dorosłych. |
| SMC 2023 ¹⁶⁹ | Przewlekła niewydolność serca. | SMC rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. |
| AWTTC 2023 ¹⁷⁰ | Przewlekła niewydolność serca. | Wykluczono z powodu oceny NICE. |
| NCPE 2023 ¹⁷¹ | Przewlekła niewydolność serca. | NCPE rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. |
| HAS 2023 ¹⁷² | Przewlekła niewydolność serca. | HAS rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. |
| NHCI 2023 ¹⁷³ | Przewlekła niewydolność serca. | NHCI rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|--------------------------------|--|
| G-BA 2023 ^{174,175} | Przewlekła niewydolność serca. | G-BA rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową HFpEF (LVEF>50%). |
| IQWiG 2023 ^{176,177} | Przewlekła niewydolność serca. | IQWiG wykazała, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną w porównaniu ze standardową terapią w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u pacjentów bez chorób współistniejących (T2DM i PChN) lub z/bez współistniejącą T2DM i z PChN. |
| Australian Government Department of Health | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| PBAC 2023 ¹⁷⁸ | Przewlekła niewydolność serca. | PBAC rekomenduje rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny o wskazanie dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%. |
| PHARMAC | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| CADTH | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| SBU | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| FHI 2023 ¹⁷⁹ | Przewlekła niewydolność serca. | Norweska Agencja Leków wstępnie zatwierdziła stosowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z nieznacznie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową u dorosłych. |

T2DM - cukrzyca typu 2; PChN - przewlekła choroba nerek.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w Polsce w następujących wskazaniach:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 4) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 5) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 6) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów;
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.¹⁶¹

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹⁶¹ obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej niewydolności serca dostępne są leki należące do następujących grup limitowych:

- 31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna (poziom odpłatności - ryczałt):
 - iwabradyna,
- 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny (poziom odpłatności - ryczałt):
 - benazepryl,
 - chinapryl,
 - cilazapryl,
 - enalapryl,
 - lizynopryl
 - lizynopryl + amlodypina,
 - lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
 - perynodopryl,
 - perynodopryl + amlodypina,
 - perynodopryl + indapamid,
 - ramipryl,
 - ramipryl + felodypina,
 - ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- 45.0. Antagoniści angiotensyny II (poziom odpłatności - 30%):
 - amlodypina + walsartan,
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd,
 - cyleksetyl kandesartanu,
 - cyleksetyl kandesartanu + amlodypina,
 - cyleksetyl kandesartanu + hydrochlorotiazyd,
 - losartan,
 - losartan + amlodypina,
 - losartan + hydrochlorotiazyd,
 - telmisartan,
 - telmisartan + amlodypina,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - walsartan,
 - walsartan + hydrochlorotiazyd.

- niektóre leki należące do grupy 40.0. Leki beta-adrenolityczne:
 - karwedilol (poziom odpłatności - 30%),
 - nebiwolol (poziom odpłatności - ryczałt),
 - bisoprolol (poziom odpłatności - ryczałt).

Wykaz poszczególnych preparatów refundowanych w leczeniu niewydolności serca, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w rozdz. 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnych - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.¹⁸⁰

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹⁸¹

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ocenianą interwencję stanowi Forxiga® (dapagliflozyna) podawana doustnie w dawce 10 mg raz dziennie. Dapagliflozyna jest bardzo silnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Wskazania do stosowania dapagliflozyny obejmują:

1. Cukrzycę typu 2

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2

2. Niewydolność serca

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

3. Przewlekłą chorobę nerek

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.¹⁶⁰

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w następujących wskazaniach:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 4) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 5) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 6) 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;

- Przewlekła niewydolność 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 $LVEF 41-50\%$);
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.¹⁶¹

Wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny jest następujące: leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową $LVEF > 50\%$, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.1.8) w leczeniu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową zalecane jest stosowanie diuretyków w celu zmniejszenia objawów zastoju oraz terapii chorób współistniejących. Najnowsza aktualizacja wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2023 roku uwzględnia stosowanie **inhibitorów SGLT-2**, tj. empagliflozyny oraz dapagliflozyny, na podstawie wyników badań EMPEROR-Preserved¹²⁷ oraz DELIVER¹²⁸. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ¹⁶¹ empagliflozyna nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

W badaniu klinicznym DELIVER¹²⁸ dapagliflozyna dodawana była do istniejącej terapii standardowej niewydolności serca, opartej na stosowaniu diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEi (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów. **W związku z powyższym w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi ACEi (lub ARB), beta-adrenolityków czy MRA, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.** Do momentu opublikowania nowych badań klinicznych dla empagliflozyny i dapagliflozyny, wytyczne praktyki klinicznej, m. in. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku podkreślały, że nie ma dowodów korzyści ze swoistego leczenia modyfikującego chorobę, a stosowanie ACEi (lub ARB), beta-adrenolityków czy MRA u pacjentów z HFpEF wynika z faktu stosowania tych grup leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub CAD, tj. chorób które stanowią podłoże HFpEF u ogromnej większości pacjentów.^{3,4}

Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową $LVEF > 50\%$, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, uznano, że **odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEi (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (tj. placebo), przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.**

Ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych, objęcie refundacją leków z grupy SGLT-2 spowoduje, że leczeniem będą objęci chorzy dotychczas leczeni terapią

standardową. Stopniowe zdobywanie rynku przez nowoczesne leki przetoży się na konkurowanie o chorego dotychczas nieleczonego. Stąd empagliflozyna nie spełnia definicji komparatora jako technologii, która będzie zastępowana przez technologię wnioskowaną. Jej refundacja może wyłącznie stanowić ograniczenie potencjalnej populacji docelowej dla dapagliflozyny i ewentualnie fragmentację rynku.

Ze względu na wybrany komparator, tj. placebo, nie przedstawiono charakterystyki produktu leczniczego dla komparatora.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na stronie *European Medicine Agency* (EMA) odnaleziono wytyczne z 2017 r. opublikowano wytyczne dotyczące badań klinicznych produktów leczniczych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.¹⁸²

Wg tych wytycznych, głównym celem leczenia przewlekłej niewydolności serca jest zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zapobieganie pogorszeniu stanu klinicznego i hospitalizacjom. Śmiertelność uważana jest za pierwszorzędowy punkt końcowy samodzielnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego razem z punktami końcowymi związanymi z pogorszeniem niewydolności serca. Jako pogorszenie niewydolności serca można kwalifikować przyjęcie pilne przyjęcie pacjenta w szpitalu lub w trybie ambulatoryjnym. Czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu HF może być uwzględniony jako część pierwszorzędowego lub drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych.¹⁸²

Istotnym celem u wybranych pacjentów może być również poprawa zdolności funkcjonalnej. Wpływ terapeutyczny na objawy i jakość życia ma również duże znaczenia dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ale są trudniejsze do zmierzenia i mają mniejszą odtwarzalność. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *patient reported outcomes*) mogą obejmować poprawę objawów (wg klasyfikacji NYHA) i jakość życia. Poprawa objawów musi być klinicznie istotna, osiągalna i stabilna przez dłuższy czas leczenia. PROs mierzone są zazwyczaj jako drugorzędowe punkty końcowe i powinny być rozpatrywane jako pomocnicze.¹⁸²

EMA jako punkty końcowe w badaniach klinicznych w leczeniu niewydolności serca wymienia również zmiany parametrów hemodynamicznych (np. LVEF, przebudowa lewej komory, biomarkery), przy czym mogą być rozważane w celu zapewnienia danych pomocniczych.¹⁸²

Cele leczenia i oceny punktów końcowych są jednakowe w przypadku chorych z HFrEF i HFpEF, jednak wpływ na te punkty końcowe może być inny.¹⁸²

Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa, w badaniach klinicznych należy przedstawić długotrwałe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, ze względu na czas trwania leczenia przewlekłej niewydolności serca. Wszystkie zdarzenia niepożądane powinny być w pełni scharakteryzowane i udokumentowane.¹⁸²

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności (samodzielne punkty końcowe lub jako składowe złożonych punktów końcowych):
 - zgon niezależnie od przyczyny,
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
 - pilna wizyta z powodu niewydolności serca;
 - jakość życia,
- ocena bezpieczeństwa:
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
 - zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki/zmianę dawkowania,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
 - poszczególne zdarzenia niepożądane.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dapagliflozyny, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF > 50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

W niniejszej analizie jako komparatory dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo) (patrz rozdz. 4.1).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Populacja (P) | dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF > 50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA |
| Interwencja (I) | dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.)* |
| Komparator (C) | kontynuacja dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo) |
| Efekty zdrowotne (O) | ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • pilna wizyta z powodu niewydolności serca; • jakość życia, ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane powodujące pominięcie dawki/zmianę dawkowania, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • poszczególne zdarzenia niepożądane. |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej |

NYHA - skala *New York Heart Association*; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); * dodawana do dotychczasowej terapii.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 38. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu niewydolność serca.¹⁶¹

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 31.1, Inne leki kardiologiczne - iwabradyna | | | | | | | | | |
| Ivabradinum | Bixebra, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05909991427764 | 57,16 | 60,60 | 72,05 | 70,31 | ryczałt | 4,94 |
| | Bixebra, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05909991465377 | 58,27 | 61,77 | 73,22 | 70,31 | ryczałt | 6,11 |
| | Bixebra, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05909991452278 | 58,30 | 61,80 | 73,25 | 70,31 | ryczałt | 6,14 |
| | Bixebra, tabl., 5 mg | 56 szt. | 05909991286613 | 69,12 | 73,27 | 84,72 | 70,31 | ryczałt | 17,61 |
| | Bixebra, tabl. powł., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991427511 | 85,75 | 90,89 | 104,82 | 104,82 | ryczałt | 3,20 |
| | Bixebra, tabl. powł., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991466046 | 85,86 | 91,01 | 104,94 | 104,94 | ryczałt | 3,20 |
| | Bixebra, tabl. powł., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991452285 | 86,35 | 91,53 | 105,46 | 105,46 | ryczałt | 3,20 |
| | Bixebra, tabl., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991286927 | 103,68 | 109,90 | 123,83 | 105,46 | ryczałt | 21,57 |
| | Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05901878600772 | 62,64 | 66,40 | 77,85 | 70,31 | ryczałt | 10,74 |
| | Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05909991264710 | 67,85 | 71,92 | 83,37 | 70,31 | ryczałt | 16,26 |
| | Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 7.5 mg | 56 szt. | 05901878600789 | 93,96 | 99,60 | 113,53 | 105,46 | ryczałt | 11,27 |
| | Ivabradine Anpharm, tabl. powł., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991264734 | 101,84 | 107,96 | 121,89 | 105,46 | ryczałt | 19,63 |
| | Ivabradine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05909991348762 | 65,07 | 68,98 | 80,43 | 70,31 | ryczałt | 13,32 |
| | Ivabradine Mylan, tabl. powł., 5 mg | 56 szt. | 05909991322779 | 61,56 | 65,25 | 76,70 | 70,31 | ryczałt | 9,59 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|---|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Ivabradine Mylan, tabl. powl., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991322786 | 92,34 | 97,88 | 111,81 | 105,46 | ryczałt | 9,55 |
| | Ivabradine Ranbaxy, tabl. powl., 5 mg | 56 szt. | 05909991398606 | 54,00 | 57,24 | 68,69 | 68,69 | ryczałt | 3,20 |
| | Ivabradine Ranbaxy, tabl. powl., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991398620 | 81,00 | 85,86 | 99,79 | 99,79 | ryczałt | 3,20 |
| | Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 5 mg | 56 szt. | 05909991298586 | 54,00 | 57,24 | 68,69 | 68,69 | ryczałt | 3,20 |
| | Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991298654 | 81,00 | 85,86 | 99,79 | 99,79 | ryczałt | 3,20 |
| | Ivohart, tabl. powl., 5 mg | 112 szt. | 05909991329822 | 123,12 | 130,51 | 145,96 | 140,61 | ryczałt | 9,33 |
| | Ivohart, tabl. powl., 5 mg | 56 szt. | 05909991329785 | 61,56 | 65,25 | 76,70 | 70,31 | ryczałt | 9,59 |
| | Ivohart, tabl. powl., 7.5 mg | 112 szt. | 05909991329891 | 184,68 | 195,76 | 213,74 | 210,92 | ryczałt | 8,79 |
| | Ivohart, tabl. powl., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991329853 | 92,34 | 97,88 | 111,81 | 105,46 | ryczałt | 9,55 |
| | Raenom, tabl. powl., 5 mg | 56 szt. | 05909991307349 | 57,24 | 60,67 | 72,12 | 70,31 | ryczałt | 5,01 |
| | Raenom, tabl. powl., 7.5 mg | 56 szt. | 05909991307370 | 85,86 | 91,01 | 104,94 | 104,94 | ryczałt | 3,20 |
| | 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego | | | | | | | | |
| Bisoprolol fumarate | Corectin 10, tabl. powl., 10 mg | 60 szt. | 05909991066529 | 13,98 | 14,82 | 20,79 | 20,79 | ryczałt | 5,76 |
| | Corectin 5, tabl. powl., 5 mg | 60 szt. | 05909991066420 | 6,99 | 7,53 | 11,11 | 11,11 | ryczałt | 2,88 |
| Bisoprololi fumaras | Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg | 60 szt. | 05909991197049 | 16,85 | 17,86 | 23,83 | 23,83 | ryczałt | 6,40 |
| | Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg | 90 szt. | 05909991197056 | 25,27 | 26,78 | 34,29 | 34,29 | ryczałt | 9,60 |
| | Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg | 60 szt. | 05909991197070 | 8,42 | 8,96 | 12,54 | 12,54 | ryczałt | 3,20 |
| | Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg | 90 szt. | 05909991197063 | 12,64 | 13,39 | 18,21 | 18,21 | ryczałt | 4,80 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Bisoprolol VP, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991152017 | 6,91 | 7,45 | 11,03 | 11,03 | ryczałt | 3,20 |
| | Bisoprolol VP, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991151911 | 3,46 | 4,00 | 5,97 | 5,97 | ryczałt | 3,20 |
| | Bisoratio 10, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991015114 | 7,72 | 8,26 | 11,84 | 11,84 | ryczałt | 3,20 |
| | Bisoratio 5, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991015015 | 4,70 | 5,24 | 7,21 | 6,50 | ryczałt | 3,91 |
| | Coronal 10; tabl. powl., 10 mg | 30 szt. | 05909990633852 | 7,02 | 7,56 | 11,14 | 11,14 | ryczałt | 3,20 |
| | Coronal 10, tabl. powl., 10 mg | 60 szt. | 05909990633869 | 14,84 | 15,72 | 21,69 | 21,69 | ryczałt | 6,40 |
| | Coronal 5, tabl. powl., 5 mg | 30 szt. | 05909990633791 | 4,05 | 4,59 | 6,56 | 6,50 | ryczałt | 3,26 |
| | Coronal 5, tabl. powl., 5 mg | 60 szt. | 05909990633807 | 7,42 | 7,96 | 11,54 | 11,54 | ryczałt | 3,20 |
| | Corsib, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991499501 | 6,90 | 7,44 | 11,02 | 11,02 | ryczałt | 3,20 |
| | Corsib, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991499600 | 3,45 | 3,99 | 5,96 | 5,96 | ryczałt | 3,20 |
| | Sobycor, tabl. powl., 10 mg | 30 szt. | 05909991097523 | 9,32 | 9,88 | 13,46 | 13,01 | ryczałt | 3,65 |
| | Sobycor, tabl. powl., 10 mg | 60 szt. | 05909991097554 | 18,63 | 19,75 | 25,72 | 25,72 | ryczałt | 6,40 |
| | Sobycor, tabl. powl., 5 mg | 30 szt. | 05909991097400 | 4,65 | 5,19 | 7,16 | 6,50 | ryczałt | 3,86 |
| | Sobycor, tabl. powl., 5 mg | 60 szt. | 05909991097448 | 9,32 | 9,88 | 13,46 | 13,01 | ryczałt | 3,65 |
| Carvedilolum | Atram 12,5, tabl., 12.5 mg | 30 szt. | 05909990570430 | 7,67 | 8,21 | 9,64 | 4,34 | 30% | 6,60 |
| | Atram 25, tabl., 25 mg | 30 szt. | 05909990570409 | 10,31 | 10,93 | 13,44 | 8,67 | 30% | 7,37 |
| | Atram 6,25, tabl., 6.25 mg | 30 szt. | 05909990570454 | 6,24 | 6,78 | 7,67 | 2,17 | 30% | 6,15 |
| | Avedol, tabl. powl., 12.5 mg | 30 szt. | 05909990074099 | 9,39 | 9,95 | 11,38 | 4,34 | 30% | 7,51 |
| | Avedol, tabl. powl., 25 mg | 30 szt. | 05909990074129 | 11,87 | 12,58 | 15,09 | 8,67 | 30% | 8,12 |
| | Avedol, tabl. powl., 6.25 mg | 30 szt. | 05909990074051 | 6,69 | 7,23 | 8,12 | 2,17 | 30% | 5,94 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12.5 mg | 30 szt. | 05909990727148 | 8,15 | 8,69 | 10,12 | 4,34 | 30% | 7,08 |
| | Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg | 30 szt. | 05909990727193 | 10,69 | 11,33 | 13,84 | 8,67 | 30% | 7,77 |
| | Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6.25 mg | 30 szt. | 05909990727100 | 6,21 | 6,75 | 7,64 | 2,17 | 30% | 6,12 |
| | Carvetrend, tabl., 12.5 mg | 30 szt. | 05909991017019 | 9,40 | 9,96 | 11,39 | 4,34 | 30% | 8,35 |
| | Carvetrend, tabl., 25 mg | 30 szt. | 05909991017118 | 11,88 | 12,59 | 15,10 | 8,67 | 30% | 9,03 |
| | Carvetrend, tabl., 3.125 mg | 30 szt. | 05909991016814 | 7,21 | 7,75 | 8,37 | 1,08 | 30% | 7,61 |
| | Carvetrend, tabl., 6.25 mg | 30 szt. | 05909991016913 | 6,69 | 7,23 | 8,12 | 2,17 | 30% | 6,60 |
| | Coryol, tabl., 6.25 mg | 30 szt. | 05909990983315 | 6,63 | 7,17 | 8,06 | 2,17 | 30% | 6,54 |
| | Coryol 12,5 mg, tabl., 12.5 mg | 30 szt. | 05909990216505 | 8,77 | 9,31 | 10,74 | 4,34 | 30% | 7,70 |
| | Coryol 25 mg, tabl., 25 mg | 30 szt. | 05909990216567 | 10,80 | 11,45 | 13,96 | 8,67 | 30% | 7,89 |
| | Coryol 3,125 mg, tabl., 3.125 mg | 30 szt. | 05909990216604 | 6,75 | 7,29 | 7,91 | 1,08 | 30% | 7,15 |
| | Vivacor, tabl., 12.5 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990687909 | 9,40 | 9,96 | 11,39 | 4,34 | 30% | 8,35 |
| | Vivacor, tabl., 12.5 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990687930 | 18,79 | 19,92 | 22,43 | 8,67 | 30% | 16,36 |
| | Vivacor, tabl., 25 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990687862 | 11,88 | 12,59 | 15,10 | 8,67 | 30% | 9,03 |
| | Vivacor, tabl., 25 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990687879 | 23,76 | 25,19 | 29,62 | 17,34 | 30% | 17,48 |
| | Vivacor, tabl., 6.25 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990687886 | 6,48 | 7,02 | 7,91 | 2,17 | 30% | 6,39 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|----------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Vivacor, tabl., 6.25 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990687893 | 12,96 | 13,74 | 15,17 | 4,34 | 30% | 12,13 |
| Nebivololi hydrochloridum | Nebivolol Genoptim, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991369552 | 7,78 | 8,32 | 11,69 | 11,69 | ryczałt | 3,20 |
| Nebivololum | Daneb, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990750290 | 10,23 | 10,84 | 14,21 | 12,14 | ryczałt | 5,27 |
| | Ebivol, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990662425 | 8,79 | 9,33 | 12,91 | 12,91 | ryczałt | 3,20 |
| | Ebivol, tabl., 5 mg | 60 szt. | 05909990662456 | 17,28 | 18,32 | 24,29 | 24,29 | ryczałt | 6,40 |
| | Ivineb, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990805495 | 8,16 | 8,70 | 12,07 | 12,07 | ryczałt | 3,20 |
| | Nebicard, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991390358 | 16,44 | 17,42 | 23,08 | 23,08 | ryczałt | 5,37 |
| | Nebicard, tabl., 10 mg | 56 szt. | 05909991390372 | 32,88 | 34,85 | 43,37 | 43,37 | ryczałt | 10,76 |
| | Nebicard, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990685189 | 12,34 | 13,09 | 16,46 | 12,14 | ryczałt | 6,77 |
| | Nebicard, tabl., 5 mg | 56 szt. | 05909990685202 | 18,34 | 19,44 | 25,10 | 24,28 | ryczałt | 6,11 |
| | Nebilenin, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990689774 | 13,15 | 13,94 | 17,31 | 12,14 | ryczałt | 7,53 |
| | Nebilet, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990670185 | 12,44 | 13,19 | 16,56 | 12,14 | ryczałt | 7,62 |
| | Nebinad, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990648719 | 12,10 | 12,82 | 16,19 | 12,14 | ryczałt | 7,25 |
| | Nebispes, tabl., 5 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990673865 | 11,88 | 12,59 | 15,96 | 12,14 | ryczałt | 7,02 |
| | NebivoLEK, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990653300 | 9,61 | 10,18 | 13,55 | 12,14 | ryczałt | 4,61 |
| | NebivoLEK, tabl., 5 mg | 56 szt. | 05907626703597 | 16,42 | 17,40 | 23,06 | 23,06 | ryczałt | 5,97 |
| | Nebivolol Aurovitas, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991357047 | 8,23 | 8,77 | 12,14 | 12,14 | ryczałt | 3,20 |
| | Nebivolol Krka, tabl., 5 mg | 30 szt. | 03838989716172 | 8,69 | 9,23 | 12,81 | 12,81 | ryczałt | 3,20 |
| | Nebivor, tabl., 5 mg | 100 szt. | 05909990641000 | 30,78 | 32,63 | 40,60 | 40,60 | ryczałt | 10,67 |
| | Nebivor, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990640997 | 9,18 | 9,73 | 13,31 | 13,01 | ryczałt | 3,50 |
| Nedal, tabl., 5 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990642809 | 14,13 | 14,97 | 18,34 | 12,14 | ryczałt | 8,46 | |
| 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone | | | | | | | | | |
| Benazeprili hydrochloridum | Lotensin, tabl. powł., 10 mg | 28 szt. | 05909990118915 | 17,39 | 18,44 | 20,61 | 6,95 | ryczałt | 17,64 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|-------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Lotensin, tabl. powł., 20 mg | 28 szt. | 05909990119011 | 24,84 | 26,33 | 30,28 | 13,90 | ryczałt | 24,34 |
| | Lotensin, tabl. powł., 5 mg | 28 szt. | 05909990118816 | 12,96 | 13,74 | 15,00 | 3,48 | ryczałt | 14,72 |
| Cilazaprilum | Cazaprol, tabl. powł., 1 mg | 30 szt. | 05909990678648 | 7,70 | 8,24 | 9,18 | 2,23 | ryczałt | 9,18 |
| | Cazaprol, tabl. powł., 2.5 mg | 28 szt. | 05909990678655 | 11,93 | 12,65 | 14,37 | 5,21 | ryczałt | 12,36 |
| | Cazaprol, tabl. powł., 5 mg | 28 szt. | 05909990678679 | 19,35 | 20,52 | 23,60 | 10,43 | ryczałt | 19,14 |
| | Cilan, tabl. powł., 1 mg | 30 szt. | 05909990066667 | 10,26 | 10,88 | 11,82 | 2,23 | ryczałt | 10,64 |
| | Cilan, tabl. powł., 2.5 mg | 30 szt. | 05909990066780 | 13,82 | 14,66 | 16,47 | 5,58 | ryczałt | 12,68 |
| | Cilan, tabl. powł., 5 mg | 30 szt. | 05909990066803 | 22,02 | 23,34 | 26,62 | 11,17 | ryczałt | 19,67 |
| Enalapriti maleas | Enarenal, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909990015030 | 4,69 | 5,23 | 7,04 | 5,58 | ryczałt | 4,19 |
| | Enarenal, tabl., 10 mg | 60 szt. | 05909990015054 | 9,21 | 9,76 | 13,04 | 11,17 | ryczałt | 7,44 |
| | Enarenal, tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909990020836 | 8,67 | 9,21 | 12,49 | 11,17 | ryczałt | 6,95 |
| | Enarenal, tabl., 20 mg | 60 szt. | 05909990020829 | 16,04 | 17,00 | 22,53 | 22,34 | ryczałt | 11,69 |
| | Enarenal, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990014934 | 2,91 | 3,45 | 4,53 | 2,79 | ryczałt | 4,08 |
| | Enarenal, tabl., 5 mg | 60 szt. | 05909990014958 | 5,82 | 6,36 | 8,17 | 5,58 | ryczałt | 5,21 |
| Lisinoprilum | LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991013417 | 7,29 | 7,83 | 9,64 | 5,58 | ryczałt | 7,26 |
| | LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909991357337 | 10,21 | 10,82 | 14,10 | 11,17 | ryczałt | 9,33 |
| | LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909991365691 | 10,26 | 10,88 | 14,16 | 11,17 | ryczałt | 9,39 |
| | LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909991013516 | 14,58 | 15,45 | 18,73 | 11,17 | ryczałt | 13,96 |
| | LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991013318 | 3,65 | 4,19 | 5,27 | 2,79 | ryczałt | 5,27 |
| | Lisinoratio 10, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909990939817 | 9,72 | 10,30 | 12,11 | 5,58 | ryczałt | 9,73 |
| | Lisinoratio 20, tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909991427160 | 10,15 | 10,76 | 14,04 | 11,17 | ryczałt | 9,27 |
| | Lisinoratio 20, tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909990939916 | 15,66 | 16,60 | 19,88 | 11,17 | ryczałt | 15,11 |
| | Lisinoratio 5, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990939718 | 6,48 | 7,02 | 8,10 | 2,79 | ryczałt | 8,10 |
| | Lisiprol, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909990682447 | 10,04 | 10,65 | 12,37 | 5,21 | ryczałt | 10,36 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Lisiprol, tabl., 20 mg | 28 szt. | 05909990682461 | 15,98 | 16,95 | 20,03 | 10,43 | ryczałt | 15,57 |
| | Lisiprol, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990682409 | 6,48 | 7,02 | 8,05 | 2,61 | ryczałt | 8,05 |
| | Ranopril, tabl., 10 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909991133122 | 7,34 | 7,88 | 9,60 | 5,21 | ryczałt | 7,59 |
| | Ranopril, tabl., 20 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909991133023 | 13,50 | 14,31 | 17,39 | 10,43 | ryczałt | 12,93 |
| | Ranopril, tabl., 5 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909991132927 | 3,67 | 4,21 | 5,24 | 2,61 | ryczałt | 5,24 |
| Lisinoprilum + Amlodipinum | Dironorm, tabl., 10+5 mg | 30 szt. | 05909990701803 | 13,28 | 14,08 | 15,89 | 5,58 | ryczałt | 13,51 |
| | Dironorm, tabl., 20+10 mg | 30 szt. | 05909990761685 | 20,20 | 21,41 | 24,69 | 11,17 | ryczałt | 19,92 |
| | Dironorm, tabl., 20+5 mg | 30 szt. | 05909990970520 | 18,36 | 19,46 | 22,74 | 11,17 | ryczałt | 17,97 |
| Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum | Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg | 30 szt. | 05909990708352 | 12,53 | 13,28 | 15,09 | 5,58 | ryczałt | 11,44 |
| | Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg | 30 szt. | 05909990708369 | 17,93 | 19,01 | 22,29 | 11,17 | ryczałt | 15,77 |
| | Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg | 28 szt. | 05909991167714 | 16,85 | 17,86 | 20,94 | 10,43 | ryczałt | 14,83 |
| Perindopriili tosilas + Amlodipinum | Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg | 30 szt. | 05909991467715 | 19,87 | 21,06 | 24,34 | 11,17 | ryczałt | 19,57 |
| | Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg | 30 szt. | 05909991467685 | 19,87 | 21,06 | 24,34 | 11,17 | ryczałt | 19,57 |
| | Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg | 30 szt. | 05909991467678 | 9,94 | 10,53 | 12,34 | 5,58 | ryczałt | 9,96 |
| | Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg | 30 szt. | 05909991467647 | 9,94 | 10,53 | 12,34 | 5,58 | ryczałt | 9,96 |
| Perindopriili tosilas + Indapamidum | Indix Combi, tabl. powl., 10+2,5 mg | 30 szt. | 05909991316600 | 21,60 | 22,90 | 26,18 | 11,17 | ryczałt | 21,41 |
| | Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg | 30 szt. | 05909991050290 | 6,75 | 7,29 | 8,37 | 2,79 | ryczałt | 8,37 |
| | Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg | 30 szt. | 05909991050344 | 13,50 | 14,31 | 16,12 | 5,58 | ryczałt | 13,74 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------------------|--|-----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Perindoprilum | Prenessa, tabl., 4 mg | 30 szt. (1 x 30 szt.) | 05909990569311 | 10,64 | 11,28 | 13,09 | 5,58 | ryczałt | 10,71 |
| Perindoprilum argininum | Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg | 30 szt. | 05909990336081 | 30,20 | 32,01 | 35,29 | 11,17 | ryczałt | 27,47 |
| | Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg | 30 szt. | 05909990337774 | 19,15 | 20,29 | 22,10 | 5,58 | ryczałt | 17,75 |
| Perindoprilum argininum + Amlodipinum | Aramlessa, tabl., 10+10 mg | 30 szt. | 03838989745554 | 19,76 | 20,95 | 24,23 | 11,17 | ryczałt | 19,46 |
| | Aramlessa, tabl., 10+5 mg | 30 szt. | 03838989745547 | 19,76 | 20,95 | 24,23 | 11,17 | ryczałt | 19,46 |
| | Aramlessa, tabl., 5+5 mg | 30 szt. | 03838989745523 | 9,88 | 10,48 | 12,29 | 5,58 | ryczałt | 9,91 |
| | Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg | 30 szt. | 05909990669400 | 26,78 | 28,39 | 31,67 | 11,17 | ryczałt | 26,90 |
| | Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg | 30 szt. | 05909990669332 | 26,78 | 28,39 | 31,67 | 11,17 | ryczałt | 26,90 |
| | Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg | 30 szt. | 05909990669387 | 17,55 | 18,61 | 20,42 | 5,58 | ryczałt | 18,04 |
| | Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg | 30 szt. | 05909990669301 | 17,55 | 18,61 | 20,42 | 5,58 | ryczałt | 18,04 |
| Perindoprilum argininum + Indapamidum | Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg | 30 szt. | 05909990707782 | 35,60 | 37,74 | 41,02 | 11,17 | ryczałt | 36,25 |
| | Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg | 30 szt. | 05909990055029 | 23,46 | 24,86 | 26,67 | 5,58 | ryczałt | 24,29 |
| | Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg | 30 szt. | 05909990715206 | 35,60 | 37,74 | 41,02 | 11,17 | ryczałt | 36,25 |
| | Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg | 30 szt. | 05909990055678 | 23,46 | 24,86 | 26,67 | 5,58 | ryczałt | 24,29 |
| Quinapril | Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg | 30 szt. | 05909991165710 | 12,74 | 13,51 | 15,81 | 7,45 | ryczałt | 11,37 |
| | Acurenal, tabl. powl., 10 mg | 30 szt. | 05909991125516 | 11,12 | 11,79 | 13,11 | 3,72 | ryczałt | 11,33 |
| | Acurenal, tabl. powl., 20 mg | 30 szt. | 05909991125615 | 15,98 | 16,95 | 19,25 | 7,45 | ryczałt | 16,07 |
| | Acurenal, tabl. powl., 40 mg | 30 szt. | 05909990953882 | 25,57 | 27,11 | 31,25 | 14,89 | ryczałt | 24,89 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|------------------------------|--|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Acurenal, tabl. powł., 5 mg | 30 szt. | 05909991125417 | 7,99 | 8,53 | 9,37 | 1,86 | ryczałt | 9,37 |
| Ramiprilum | Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991340766 | 10,03 | 10,64 | 16,17 | 16,17 | ryczałt | 12,80 |
| | Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991308971 | 10,07 | 10,67 | 16,20 | 16,20 | ryczałt | 12,80 |
| | Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909990571468 | 12,10 | 12,82 | 18,35 | 18,35 | ryczałt | 12,80 |
| | Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg | 60 szt. | 05909990571475 | 24,80 | 26,29 | 34,65 | 34,65 | ryczałt | 25,60 |
| | Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990571499 | 6,05 | 6,59 | 9,87 | 9,87 | ryczałt | 6,40 |
| | Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg | 60 szt. | 05909990571505 | 12,40 | 13,14 | 18,67 | 18,67 | ryczałt | 12,80 |
| | ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991326012 | 14,90 | 15,80 | 21,33 | 21,33 | ryczałt | 12,80 |
| | ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991325954 | 7,45 | 7,99 | 11,27 | 11,17 | ryczałt | 6,50 |
| | Axtil, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909990337989 | 15,91 | 16,86 | 22,39 | 22,34 | ryczałt | 12,85 |
| | Axtil, tabl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909990337958 | 3,96 | 4,50 | 6,31 | 5,58 | ryczałt | 3,93 |
| | Axtil, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990337972 | 7,92 | 8,46 | 11,74 | 11,17 | ryczałt | 6,97 |
| | Piramil 10 mg, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909990661756 | 14,04 | 14,88 | 20,13 | 20,13 | ryczałt | 11,95 |
| | Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg | 30 szt. | 05909991369910 | 9,94 | 10,53 | 16,06 | 16,06 | ryczałt | 12,80 |
| | Piramil 10 mg, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991443016 | 9,94 | 10,53 | 16,06 | 16,06 | ryczałt | 12,80 |
| | Piramil 10 mg, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991344603 | 10,03 | 10,64 | 16,17 | 16,17 | ryczałt | 12,80 |
| | Piramil 10 mg, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909991477813 | 10,80 | 11,45 | 16,98 | 16,98 | ryczałt | 12,80 |
| | Piramil 2,5 mg, tabl., 2.5 mg | 30 szt. | 05909990212170 | 4,64 | 5,18 | 6,99 | 5,58 | ryczałt | 4,61 |
| Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg | 30 szt. | 05909991369903 | 7,17 | 7,71 | 10,99 | 10,99 | ryczałt | 6,40 | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Piramil 5 mg, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991440787 | 7,17 | 7,71 | 10,99 | 10,99 | ryczałt | 6,40 |
| | Piramil 5 mg, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991338268 | 7,18 | 7,72 | 11,00 | 11,00 | ryczałt | 6,40 |
| | Piramil 5 mg, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909991479305 | 7,18 | 7,72 | 11,00 | 11,00 | ryczałt | 6,40 |
| | Piramil 5 mg, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990212248 | 7,56 | 8,10 | 11,38 | 11,17 | ryczałt | 6,61 |
| | Polpril, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909990924653 | 14,71 | 15,60 | 20,85 | 20,85 | ryczałt | 10,76 |
| | Polpril, kaps. twarde, 10 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990694655 | 15,97 | 16,93 | 22,18 | 20,85 | ryczałt | 11,95 |
| | Polpril, tabl., 10 mg | 84 szt. | 05903060625358 | 44,13 | 46,77 | 56,80 | 56,80 | ryczałt | 32,26 |
| | Polpril, tabl., 2,5 mg | 84 szt. | 05903060625334 | 11,03 | 11,69 | 15,97 | 15,64 | ryczałt | 8,36 |
| | Polpril, tabl., 2,5 mg | 28 szt. | 05909990924608 | 3,67 | 4,21 | 5,93 | 5,21 | ryczałt | 3,53 |
| | Polpril, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990924646 | 7,35 | 7,89 | 10,97 | 10,43 | ryczałt | 5,86 |
| | Polpril, kaps. twarde, 5 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990694631 | 7,87 | 8,41 | 11,49 | 10,43 | ryczałt | 6,33 |
| | Polpril, tabl., 5 mg | 84 szt. | 05903060625341 | 22,06 | 23,39 | 30,25 | 30,25 | ryczałt | 16,13 |
| | Ramikor, tabl. powl., 10 mg | 28 szt. | 05909991093334 | 10,10 | 10,70 | 15,95 | 15,95 | ryczałt | 11,95 |
| | Ramikor, tabl. powl., 2,5 mg | 28 szt. | 05909991093280 | 2,65 | 3,19 | 4,91 | 4,91 | ryczałt | 3,20 |
| | Ramikor, tabl. powl., 5 mg | 28 szt. | 05909991093303 | 5,08 | 5,62 | 8,70 | 8,70 | ryczałt | 5,97 |
| | Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991316655 | 11,88 | 12,59 | 17,84 | 17,84 | ryczałt | 11,95 |
| | Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991316464 | 5,94 | 6,48 | 9,56 | 9,56 | ryczałt | 5,97 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991452100 | 13,39 | 14,19 | 19,44 | 19,44 | ryczałt | 11,95 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991411640 | 13,48 | 14,29 | 19,54 | 19,54 | ryczałt | 11,95 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991427153 | 13,48 | 14,29 | 19,54 | 19,54 | ryczałt | 11,95 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991447540 | 13,48 | 14,29 | 19,54 | 19,54 | ryczałt | 11,95 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991458348 | 13,48 | 14,29 | 19,54 | 19,54 | ryczałt | 11,95 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991463403 | 13,59 | 14,40 | 19,65 | 19,65 | ryczałt | 11,95 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991401566 | 13,61 | 14,43 | 19,68 | 19,68 | ryczałt | 11,95 |
| | Tritace 10, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909990916016 | 15,98 | 16,95 | 22,20 | 20,85 | ryczałt | 13,30 |
| | Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg | 28 szt. | 05909990478217 | 7,37 | 7,91 | 9,63 | 5,21 | ryczałt | 7,62 |
| | Tritace 5, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991482398 | 7,24 | 7,78 | 10,86 | 10,43 | ryczałt | 6,40 |
| | Tritace 5, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991480448 | 7,24 | 7,78 | 10,86 | 10,43 | ryczałt | 6,40 |
| | Tritace 5, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991480523 | 7,24 | 7,78 | 10,86 | 10,43 | ryczałt | 6,40 |
| | Tritace 5, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909990478316 | 9,83 | 10,42 | 13,50 | 10,43 | ryczałt | 9,04 |
| | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991447939 | 13,82 | 14,66 | 19,91 | 19,91 | ryczałt | 11,95 |
| | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991427276 | 13,99 | 14,83 | 20,08 | 20,08 | ryczałt | 11,95 |
| | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg | 28 szt. | 05909991461973 | 14,15 | 15,00 | 20,25 | 20,25 | ryczałt | 11,95 |
| | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg | 30 szt. | 05909990610532 | 15,55 | 16,48 | 22,01 | 22,01 | ryczałt | 12,80 |
| | Vivace 10 mg, tabl., 10 mg | 90 szt. | 05909991004392 | 46,53 | 49,31 | 59,67 | 59,67 | ryczałt | 38,40 |
| | Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909990610440 | 3,89 | 4,43 | 6,24 | 5,58 | ryczałt | 3,86 |
| | Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg | 90 szt. | 05909991004378 | 11,63 | 12,33 | 16,81 | 16,75 | ryczałt | 9,66 |
| | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991427252 | 6,90 | 7,44 | 10,52 | 10,43 | ryczałt | 6,06 |
| | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991447953 | 6,91 | 7,45 | 10,53 | 10,43 | ryczałt | 6,07 |
| | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg | 28 szt. | 05909991461959 | 7,01 | 7,55 | 10,63 | 10,43 | ryczałt | 6,17 |
| | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg | 30 szt. | 05909990610495 | 7,78 | 8,32 | 11,60 | 11,17 | ryczałt | 6,83 |
| | Vivace 5 mg, tabl., 5 mg | 90 szt. | 05909991004385 | 23,26 | 24,66 | 31,77 | 31,77 | ryczałt | 19,20 |
| | Ramiprilum + Felodipinum | Delmuno 2,5, tabl. powł., 2,5+2,5 mg | 28 szt. | 05909990973118 | 11,29 | 11,97 | 13,69 | 5,21 | ryczałt |
| Delmuno 5, tabl. powł., 5+5 mg | | 28 szt. | 05909990973217 | 14,47 | 15,34 | 18,42 | 10,43 | ryczałt | 13,96 |
| Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum | Ampril HD, tabl., 5+25 mg | 30 szt. | 05909990573233 | 11,23 | 11,90 | 15,18 | 11,17 | ryczałt | 10,41 |
| | Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg | 30 szt. | 05909990573226 | 8,09 | 8,63 | 10,44 | 5,58 | ryczałt | 8,06 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy | |
|---|--------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|-------|
| | Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg | 28 szt. | 05909990885312 | 8,05 | 8,59 | 10,31 | 5,21 | ryczałt | 8,30 | |
| | Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg | 28 szt. | 05909990885411 | 9,83 | 10,42 | 13,50 | 10,43 | ryczałt | 9,04 | |
| tert-Butylamini Perindoprilum | Prelessa, tabl., 8 mg | 30 szt. | 05909990662494 | 20,22 | 21,43 | 24,71 | 11,17 | ryczałt | 19,94 | |
| | Vidotin, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909990653614 | 8,10 | 8,64 | 10,45 | 5,58 | ryczałt | 7,26 | |
| | Vidotin, tabl., 8 mg | 30 szt. | 05909990653621 | 14,58 | 15,45 | 18,73 | 11,17 | ryczałt | 12,56 | |
| tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum | Amlessa, tabl., 4+10 mg | 30 szt. | 05909990908165 | 12,15 | 12,88 | 14,69 | 5,58 | ryczałt | 12,31 | |
| | Amlessa, tabl., 4+10 mg | 90 szt. | 05909990908189 | 35,51 | 37,64 | 42,12 | 16,75 | ryczałt | 34,97 | |
| | Amlessa, tabl., 4+5 mg | 30 szt. | 05909990908134 | 12,15 | 12,88 | 14,69 | 5,58 | ryczałt | 12,31 | |
| | Amlessa, tabl., 4+5 mg | 90 szt. | 05909990908158 | 35,51 | 37,64 | 42,12 | 16,75 | ryczałt | 34,97 | |
| | Amlessa, tabl., 8+10 mg | 30 szt. | 05909990908240 | 24,30 | 25,76 | 29,04 | 11,17 | ryczałt | 24,27 | |
| | Amlessa, tabl., 8+10 mg | 90 szt. | 05909990908264 | 70,91 | 75,17 | 82,28 | 33,51 | ryczałt | 67,97 | |
| | Amlessa, tabl., 8+5 mg | 30 szt. | 05909990908196 | 24,30 | 25,76 | 29,04 | 11,17 | ryczałt | 24,27 | |
| | Amlessa, tabl., 8+5 mg | 90 szt. | 05909990908233 | 70,91 | 75,17 | 82,28 | 33,51 | ryczałt | 67,97 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg | 30 szt. | 05906414001860 | 12,15 | 12,88 | 14,69 | 5,58 | ryczałt | 12,31 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg | 60 szt. | 05906414001877 | 24,30 | 25,76 | 29,04 | 11,17 | ryczałt | 24,27 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg | 30 szt. | 05906414001839 | 12,15 | 12,88 | 14,69 | 5,58 | ryczałt | 12,31 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg | 60 szt. | 05906414001846 | 24,30 | 25,76 | 29,04 | 11,17 | ryczałt | 24,27 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg | 30 szt. | 05906414001921 | 24,30 | 25,76 | 29,04 | 11,17 | ryczałt | 24,27 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg | 60 szt. | 05906414001938 | 48,60 | 51,52 | 57,05 | 22,34 | ryczałt | 47,51 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg | 30 szt. | 05906414001891 | 24,30 | 25,76 | 29,04 | 11,17 | ryczałt | 24,27 | |
| | Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg | 60 szt. | 05906414001907 | 48,60 | 51,52 | 57,05 | 22,34 | ryczałt | 47,51 | |
| | | Co-Prelessa, tabl., 8+2,5 mg | 30 szt. | 05909990850167 | 21,59 | 22,89 | 26,17 | 11,17 | ryczałt | 21,40 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum | Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg | 30 szt. | 05909990746569 | 13,28 | 14,08 | 15,89 | 5,58 | ryczałt | 13,51 |
| 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone | | | | | | | | | |
| Amlodipinum + Valsartanum | Avasart Plus, tabl. powl., 10+160 mg | 28 szt. | 05909991342920 | 17,82 | 18,89 | 24,25 | 21,40 | 30% | 9,27 |
| | Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg | 28 szt. | 05909991342838 | 17,82 | 18,89 | 24,25 | 21,40 | 30% | 9,27 |
| | Avasart Plus, tabl. powl., 5+80 mg | 28 szt. | 05909991342746 | 8,75 | 9,29 | 12,45 | 10,70 | 30% | 4,96 |
| | Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg | 28 szt. | 05907626708288 | 17,82 | 18,89 | 24,25 | 21,40 | 30% | 9,27 |
| | Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg | 56 szt. | 05907626709384 | 34,56 | 36,63 | 44,79 | 42,80 | 30% | 14,83 |
| | Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg | 28 szt. | 05907626708257 | 17,82 | 18,89 | 24,25 | 21,40 | 30% | 9,27 |
| | Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg | 56 szt. | 05907626709377 | 34,56 | 36,63 | 44,79 | 42,80 | 30% | 14,83 |
| | Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg | 28 szt. | 05907626708226 | 8,91 | 9,45 | 12,61 | 10,70 | 30% | 5,12 |
| | Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg | 56 szt. | 05907626709360 | 17,28 | 18,32 | 23,68 | 21,40 | 30% | 8,70 |
| Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum | Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg | 28 szt. | 05907626709339 | 15,13 | 16,04 | 21,40 | 21,40 | 30% | 6,42 |
| | Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg | 28 szt. | 07613421033347 | 15,13 | 16,04 | 21,40 | 21,40 | 30% | 6,42 |
| | Dipperam HCT, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg | 28 szt. | 07613421033330 | 15,13 | 16,04 | 21,40 | 21,40 | 30% | 6,42 |
| | Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg | 28 szt. | 03838989708610 | 19,92 | 21,11 | 26,47 | 21,40 | 30% | 11,49 |
| | Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg | 28 szt. | 03838989708634 | 19,92 | 21,11 | 26,47 | 21,40 | 30% | 11,49 |
| | Valtricom, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg | 28 szt. | 03838989708627 | 19,92 | 21,11 | 26,47 | 21,40 | 30% | 11,49 |
| Candepres, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909991433109 | 15,12 | 16,03 | 21,39 | 21,39 | 30% | 6,42 | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------|-------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Candesartanum cilexetili | Candepres, tabl., 32 mg | 28 szt. | 05909991466602 | 29,92 | 31,71 | 39,87 | 39,87 | 30% | 11,96 |
| | Candepres, tabl., 32 mg | 30 szt. | 05909991499655 | 31,32 | 33,20 | 41,71 | 41,71 | 30% | 12,51 |
| | Candepres, tabl., 32 mg | 30 szt. | 05909991453398 | 32,39 | 34,33 | 42,84 | 42,84 | 30% | 12,85 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909991454883 | 15,07 | 15,97 | 21,33 | 21,33 | 30% | 6,40 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909991453329 | 15,10 | 16,01 | 21,37 | 21,37 | 30% | 6,41 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909991455057 | 15,10 | 16,01 | 21,37 | 21,37 | 30% | 6,41 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909990937172 | 19,44 | 20,61 | 25,97 | 21,40 | 30% | 10,99 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 30 szt. | 05909991496456 | 15,66 | 16,60 | 22,25 | 22,25 | 30% | 6,68 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 56 szt. | 05909991454890 | 30,13 | 31,94 | 40,10 | 40,10 | 30% | 12,03 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 56 szt. | 05909991453336 | 30,20 | 32,01 | 40,17 | 40,17 | 30% | 12,05 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 56 szt. | 05909991455064 | 30,20 | 32,01 | 40,17 | 40,17 | 30% | 12,05 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 56 szt. | 05909990937196 | 38,88 | 41,21 | 49,37 | 42,80 | 30% | 19,41 |
| | Carzap, tabl., 16 mg | 60 szt. | 05909991496463 | 31,32 | 33,20 | 41,71 | 41,71 | 30% | 12,51 |
| | Carzap, tabl., 32 mg | 28 szt. | 05909991454777 | 30,13 | 31,94 | 40,10 | 40,10 | 30% | 12,03 |
| | Carzap, tabl., 32 mg | 28 szt. | 05909991453367 | 30,20 | 32,01 | 40,17 | 40,17 | 30% | 12,05 |
| | Carzap, tabl., 32 mg | 28 szt. | 05909991455118 | 30,20 | 32,01 | 40,17 | 40,17 | 30% | 12,05 |
| | Carzap, tabl., 32 mg | 28 szt. | 05909990937264 | 38,88 | 41,21 | 49,37 | 42,80 | 30% | 19,41 |
| | Carzap, tabl., 32 mg | 30 szt. | 05909991438876 | 31,97 | 33,89 | 42,40 | 42,40 | 30% | 12,72 |
| | Carzap, tabl., 32 mg | 30 szt. | 05909991448912 | 32,29 | 34,23 | 42,74 | 42,74 | 30% | 12,82 |
| | Carzap, tabl., 8 mg | 28 szt. | 05909990937080 | 9,72 | 10,30 | 13,46 | 10,70 | 30% | 5,97 |
| | Carzap, tabl., 8 mg | 56 szt. | 05909990937103 | 19,44 | 20,61 | 25,97 | 21,40 | 30% | 10,99 |
| | Kandesar, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909990962945 | 19,01 | 20,15 | 25,51 | 21,40 | 30% | 10,53 |
| | Kandesar, tabl., 8 mg | 28 szt. | 05909990962839 | 9,50 | 10,08 | 13,24 | 10,70 | 30% | 5,75 |
| | Karbis, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909990772193 | 21,60 | 22,90 | 28,26 | 21,40 | 30% | 13,28 |
| | Karbis, tabl., 16 mg | 30 szt. | 05909991475680 | 15,98 | 16,95 | 22,60 | 22,60 | 30% | 6,78 |
| | Karbis, tabl., 16 mg | 60 szt. | 05909991475697 | 31,97 | 33,89 | 42,40 | 42,40 | 30% | 12,72 |
| | Karbis, tabl., 32 mg | 30 szt. | 05909991475758 | 31,86 | 33,77 | 42,28 | 42,28 | 30% | 12,68 |
| | Karbis, tabl., 32 mg | 30 szt. | 05909991475505 | 31,86 | 33,77 | 42,28 | 42,28 | 30% | 12,68 |
| | Karbis, tabl., 8 mg | 28 szt. | 05909990772162 | 10,80 | 11,45 | 14,61 | 10,70 | 30% | 7,12 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|--|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Karbis, tabl., 8 mg | 30 szt. | 05909991475666 | 7,99 | 8,53 | 11,89 | 11,46 | 30% | 3,87 |
| | Karbis, tabl., 8 mg | 60 szt. | 05909991475673 | 15,93 | 16,89 | 22,54 | 22,54 | 30% | 6,76 |
| | Ranacand, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909990801350 | 21,28 | 22,55 | 27,91 | 21,40 | 30% | 12,93 |
| | Ranacand, tabl., 8 mg | 28 szt. | 05909990801367 | 10,64 | 11,28 | 14,44 | 10,70 | 30% | 6,95 |
| Candesartanum cilexetili + Amlodipinum | Camlocor, tabl., 16 + 10 mg | 28 szt. | 03838989720544 | 18,14 | 19,23 | 24,59 | 21,40 | 30% | 9,61 |
| | Camlocor, tabl., 16 + 5 mg | 28 szt. | 05909991367732 | 18,14 | 19,23 | 24,59 | 21,40 | 30% | 9,61 |
| | Camlocor, tabl., 8 + 5 mg | 28 szt. | 05909991367510 | 9,07 | 9,61 | 12,77 | 10,70 | 30% | 5,28 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg | 30 szt. | 05906414002140 | 26,30 | 27,87 | 33,52 | 22,93 | 30% | 15,72 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg | 90 szt. | 05906414002171 | 78,84 | 83,57 | 94,08 | 68,79 | 30% | 41,34 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg | 30 szt. | 05906414002089 | 26,30 | 27,87 | 33,52 | 22,93 | 30% | 15,72 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg | 90 szt. | 05906414002119 | 78,84 | 83,57 | 94,08 | 68,79 | 30% | 41,34 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg | 30 szt. | 05906414002027 | 13,15 | 13,94 | 17,30 | 11,46 | 30% | 8,35 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg | 90 szt. | 05906414002058 | 39,42 | 41,79 | 49,01 | 34,39 | 30% | 22,45 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg | 30 szt. | 05906414001969 | 13,15 | 13,94 | 17,30 | 11,46 | 30% | 8,35 |
| | Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg | 90 szt. | 05906414001990 | 39,42 | 41,79 | 49,01 | 34,39 | 30% | 22,45 |
| | Caramlo, tabl., 16 + 10 mg | 28 szt. | 05909991191832 | 16,87 | 17,88 | 23,24 | 21,40 | 30% | 8,26 |
| | Caramlo, tabl., 16 + 5 mg | 28 szt. | 05909991418076 | 16,87 | 17,88 | 23,24 | 21,40 | 30% | 8,26 |
| | Caramlo, tabl., 8 + 5 mg | 28 szt. | 05909991191764 | 8,43 | 8,97 | 12,13 | 10,70 | 30% | 4,64 |
| Candesartanum cilexetili + Hydrochlorothiazidum | Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg | 30 szt. | 05909991450014 | 16,31 | 17,29 | 22,94 | 22,93 | 30% | 6,89 |
| | Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg | 30 szt. | 05909991506391 | 31,32 | 33,20 | 41,71 | 41,71 | 30% | 12,51 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|----------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Candepres HCT, tabl., 32+25 mg | 30 szt. | 05909991506445 | 31,32 | 33,20 | 41,71 | 41,71 | 30% | 12,51 |
| | Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg | 28 szt. | 05909990957255 | 20,20 | 21,41 | 26,77 | 21,40 | 30% | 11,79 |
| | Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg | 56 szt. | 05909990957279 | 38,88 | 41,21 | 49,37 | 42,80 | 30% | 19,41 |
| | Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg | 28 szt. | 05909990957170 | 10,10 | 10,70 | 13,86 | 10,70 | 30% | 6,37 |
| | Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg | 56 szt. | 05909990957194 | 19,44 | 20,61 | 25,97 | 21,40 | 30% | 10,99 |
| | Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg | 28 szt. | 05909991464011 | 29,53 | 31,30 | 39,46 | 39,46 | 30% | 11,84 |
| | Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg | 30 szt. | 05909991436667 | 31,64 | 33,54 | 42,05 | 42,05 | 30% | 12,62 |
| | Karbicombi, tabl., 32+25 mg | 28 szt. | 05909991463908 | 29,53 | 31,30 | 39,46 | 39,46 | 30% | 11,84 |
| | Karbicombi, tabl., 32+25 mg | 30 szt. | 05909991434977 | 31,64 | 33,54 | 42,05 | 42,05 | 30% | 12,62 |
| | Karbicombi, tabl., 32+25 mg | 30 szt. | 05909991428112 | 37,37 | 39,61 | 48,12 | 45,86 | 30% | 16,02 |
| Candesartanum cilexetilum | Candepres, tabl., 16 mg | 28 szt. | 05909990739653 | 19,44 | 20,61 | 25,97 | 21,40 | 30% | 10,99 |
| | Candepres, tabl., 32 mg | 28 szt. | 05909990739707 | 33,92 | 35,95 | 44,11 | 42,80 | 30% | 14,15 |
| | Candepres, tabl., 8 mg | 28 szt. | 05909990739592 | 9,72 | 10,30 | 13,46 | 10,70 | 30% | 5,97 |
| | Karbis, tabl., 16 mg | 56 tabl. | 05909990772209 | 40,82 | 43,28 | 51,44 | 42,80 | 30% | 21,48 |
| | Karbis, tabl., 32 mg | 28 tabl. | 05909990772230 | 40,82 | 43,28 | 51,44 | 42,80 | 30% | 21,48 |
| | Karbis, tabl., 8 mg | 56 tabl. | 05909990772179 | 20,41 | 21,63 | 26,99 | 21,40 | 30% | 12,01 |
| Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum | Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg | 28 szt. | 05909990800629 | 20,22 | 21,43 | 26,79 | 21,40 | 30% | 11,81 |
| | Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg | 28 szt. | 05909991063702 | 38,34 | 40,64 | 48,80 | 42,80 | 30% | 18,84 |
| | Candepres HCT, tabl., 32+25 mg | 28 szt. | 05909991064051 | 38,34 | 40,64 | 48,80 | 42,80 | 30% | 18,84 |
| | Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg | 28 szt. | 05909990800360 | 9,72 | 10,30 | 13,46 | 10,70 | 30% | 5,97 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg | 28 szt. | 05909991415907 | 17,17 | 18,20 | 23,56 | 21,40 | 30% | 8,58 |
| | Carzap HCT, tabletki, 32+12,5 mg | 28 szt. | 05909991057596 | 38,25 | 40,55 | 48,71 | 42,80 | 30% | 18,75 |
| | Carzap HCT, tabletki, 32+25 mg | 28 szt. | 05909991058609 | 38,25 | 40,55 | 48,71 | 42,80 | 30% | 18,75 |
| | Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg | 28 szt. | 05909990865178 | 21,59 | 22,89 | 28,25 | 21,40 | 30% | 13,27 |
| | Karbicombi, tabl. powl., 16+12,5 mg | 56 szt. | 05909990865185 | 42,34 | 44,87 | 53,03 | 42,80 | 30% | 23,07 |
| | Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg | 84 szt. | 05909991136840 | 60,48 | 64,11 | 74,27 | 64,20 | 30% | 29,33 |
| | Karbicombi, tabl. powl., 32+12,5 mg | 28 szt. | 05909990865222 | 42,34 | 44,87 | 53,03 | 42,80 | 30% | 23,07 |
| | Karbicombi, tabl. powl., 32+25 mg | 28 szt. | 05909990865260 | 42,34 | 44,87 | 53,03 | 42,80 | 30% | 23,07 |
| | Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg | 28 szt. | 05909990865130 | 9,88 | 10,48 | 13,64 | 10,70 | 30% | 6,15 |
| | Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg | 56 szt. | 05909990865147 | 21,17 | 22,44 | 27,80 | 21,40 | 30% | 12,82 |
| | Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg | 84 szt. | 05909991136833 | 30,24 | 32,05 | 39,01 | 32,10 | 30% | 16,54 |
| Losartan potassium | Losacor, tabl. powl., 50 mg | 30 szt. | 05909991055110 | 11,56 | 12,25 | 15,61 | 11,46 | 30% | 6,83 |
| Losartanum | Cozaar, tabl. powl., 50 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990674411 | 10,80 | 11,45 | 14,61 | 10,70 | 30% | 7,12 |
| Losartanum + Hydrochlorothiazidum | Hyzaar, tabl. powl., 50+12,5 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990433612 | 10,80 | 11,45 | 14,61 | 10,70 | 30% | 7,12 |
| Losartanum kalicum | Cozaar, tabl. powl., 100 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909991073428 | 21,60 | 22,90 | 28,26 | 21,40 | 30% | 13,28 |
| | Lorista, tabl. powl., 100 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990638659 | 20,06 | 21,25 | 26,61 | 21,40 | 30% | 11,63 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Lorista, tabl. powl., 50 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990818914 | 10,02 | 10,63 | 13,79 | 10,70 | 30% | 6,30 |
| | Lorista, tabl. powl., 50 mg | 56 szt. (4 blist.po 14 szt.) | 05909990649112 | 20,33 | 21,55 | 26,91 | 21,40 | 30% | 11,93 |
| | Lorista, tabl. powl., 50 mg | 84 szt. (6 blist.po 14 szt.) | 05909990649129 | 25,92 | 27,48 | 34,44 | 32,10 | 30% | 11,97 |
| | Losartan Genoptim, tabl. powl., 50 mg | 28 szt. | 05909991296940 | 5,35 | 5,89 | 9,05 | 9,05 | 30% | 2,72 |
| | Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg | 30 szt. | 05909990956654 | 10,80 | 11,45 | 14,81 | 11,46 | 30% | 6,79 |
| | Lozap 50, tabl. powl., 50 mg | 30 szt. | 05909990573905 | 11,12 | 11,79 | 15,15 | 11,46 | 30% | 7,13 |
| | Presartan, tabl. powl., 50 mg | 30 szt. | 05909990724345 | 8,36 | 8,90 | 12,26 | 11,46 | 30% | 4,24 |
| | Xartan, tabl. powl., 50 mg | 30 szt. | 05909990481118 | 18,65 | 19,77 | 23,13 | 11,46 | 30% | 13,60 |
| Losartanum kalicum + Amlodipinum | Alortia, tabl. powl., 100+10 mg | 30 szt. | 05909991105853 | 23,63 | 25,05 | 30,70 | 22,93 | 30% | 14,65 |
| | Alortia, tabl. powl., 100+5 mg | 30 szt. | 05909991105785 | 23,63 | 25,05 | 30,70 | 22,93 | 30% | 14,65 |
| | Alortia, tabl. powl., 50+10 mg | 30 szt. | 05909991105723 | 11,77 | 12,47 | 15,83 | 11,46 | 30% | 7,81 |
| | Alortia, tabl. powl., 50+10 mg | 60 szt. | 05909991105747 | 23,63 | 25,05 | 30,70 | 22,93 | 30% | 14,65 |
| | Alortia, tabl. powl., 50+10 mg | 90 szt. | 05909991105761 | 35,45 | 37,57 | 44,79 | 34,39 | 30% | 20,72 |
| | Alortia, tabl. powl., 50+5 mg | 30 szt. | 05909991105655 | 11,77 | 12,47 | 15,83 | 11,46 | 30% | 7,81 |
| | Alortia, tabl. powl., 50+5 mg | 60 szt. | 05909991105679 | 23,63 | 25,05 | 30,70 | 22,93 | 30% | 14,65 |
| | Alortia, tabl. powl., 50+5 mg | 90 szt. | 05909991105693 | 35,45 | 37,57 | 44,79 | 34,39 | 30% | 20,72 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum | Hyzaar Forte, tabl. powl., 100+25 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990970513 | 21,60 | 22,90 | 28,26 | 21,40 | 30% | 13,28 |
| | Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg | 28 szt. | 05909990337392 | 10,02 | 10,63 | 13,79 | 10,70 | 30% | 6,30 |
| | Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg | 56 szt. (4 blist.po 14 szt.) | 05909990686339 | 20,33 | 21,55 | 26,91 | 21,40 | 30% | 11,93 |
| | Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg | 84 szt. (6 blist.po 14 szt.) | 05909990686360 | 30,48 | 32,30 | 39,26 | 32,10 | 30% | 16,79 |
| | Lorista HD, tabl. powl., 100+25 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990645565 | 20,06 | 21,25 | 26,61 | 21,40 | 30% | 11,63 |
| | Lorista HL, tabl. powl., 100+12,5 mg | 28 szt. | 05909990816484 | 20,20 | 21,41 | 26,77 | 21,40 | 30% | 11,79 |
| | Lozap HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg | 30 szt. | 05909990611980 | 11,12 | 11,79 | 15,15 | 11,46 | 30% | 7,13 |
| | Presartan H, tabl. powl., 100+25 mg | 30 szt. | 05909990721894 | 21,54 | 22,83 | 28,48 | 22,93 | 30% | 12,43 |
| | Presartan H, tabl. powl., 50+12,5 mg | 30 szt. | 05909990721641 | 10,77 | 11,42 | 14,78 | 11,46 | 30% | 6,76 |
| Telmisartan | Actelsar, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990891832 | 9,99 | 10,59 | 13,75 | 10,70 | 30% | 6,26 |
| | Actelsar, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990891863 | 20,30 | 21,52 | 26,88 | 21,40 | 30% | 11,90 |
| | Micardis, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990440825 | 26,60 | 28,20 | 33,56 | 21,40 | 30% | 18,58 |
| | Polsart, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990936670 | 13,21 | 14,00 | 17,16 | 10,70 | 30% | 9,67 |
| | Polsart, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990936700 | 26,42 | 28,00 | 33,36 | 21,40 | 30% | 18,38 |
| | Telmabax, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909991060220 | 8,37 | 8,91 | 12,07 | 10,70 | 30% | 4,58 |
| | Telmabax, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909991060268 | 16,20 | 17,17 | 22,53 | 21,40 | 30% | 7,55 |
| | Telmisartan Bluefish, tabletki, 40 mg | 28 szt. | 05909991391713 | 8,10 | 8,64 | 11,80 | 10,70 | 30% | 4,31 |
| | Telmisartan Bluefish, tabletki, 80 mg | 28 szt. | 05909991391720 | 16,41 | 17,39 | 22,75 | 21,40 | 30% | 7,77 |
| | Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg | 28 szt. | 05909991036768 | 9,83 | 10,42 | 13,58 | 10,70 | 30% | 6,09 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Telmisartan EGIS, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909991461355 | 15,04 | 15,95 | 21,31 | 21,31 | 30% | 6,39 |
| | Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg | 28 szt. | 05909991229801 | 16,63 | 17,63 | 22,99 | 21,40 | 30% | 8,01 |
| | Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg | 28 szt. | 05909991036867 | 19,66 | 20,83 | 26,19 | 21,40 | 30% | 11,21 |
| | Telmisartan Genoptim, tabletki, 40 mg | 28 szt. | 05909991388003 | 9,15 | 9,70 | 12,86 | 10,70 | 30% | 5,37 |
| | Telmisartan Genoptim, tabletki, 80 mg | 28 szt. | 05909991388034 | 18,30 | 19,40 | 24,76 | 21,40 | 30% | 9,78 |
| | Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909991018429 | 8,21 | 8,75 | 11,91 | 10,70 | 30% | 4,42 |
| | Telmix, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990974863 | 11,87 | 12,58 | 15,74 | 10,70 | 30% | 7,43 |
| | Telmix, tabl., 40 mg | 56 szt. | 05909990974887 | 20,17 | 21,38 | 26,74 | 21,40 | 30% | 10,58 |
| | Telmix, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990974979 | 23,74 | 25,16 | 30,52 | 21,40 | 30% | 13,99 |
| | Telmix, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05909990974993 | 40,35 | 42,77 | 50,93 | 42,80 | 30% | 18,87 |
| | Telmizek, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990902002 | 12,94 | 13,72 | 16,88 | 10,70 | 30% | 9,39 |
| | Telmizek, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990902095 | 25,88 | 27,43 | 32,79 | 21,40 | 30% | 17,81 |
| | Tezeo, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909991423551 | 7,53 | 8,07 | 11,23 | 10,70 | 30% | 3,74 |
| | Tezeo, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909991453060 | 7,54 | 8,08 | 11,24 | 10,70 | 30% | 3,75 |
| | Tezeo, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990818082 | 9,72 | 10,30 | 13,46 | 10,70 | 30% | 5,97 |
| | Tezeo, tabl., 40 mg | 56 szt. | 05909991423568 | 15,08 | 15,98 | 21,34 | 21,34 | 30% | 6,40 |
| | Tezeo, tabl., 40 mg | 56 szt. | 05909991453077 | 15,08 | 15,98 | 21,34 | 21,34 | 30% | 6,40 |
| | Tezeo, tabl., 40 mg | 56 szt. | 05909991086626 | 19,33 | 20,49 | 25,85 | 21,40 | 30% | 10,87 |
| | Tezeo, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909991423575 | 15,08 | 15,98 | 21,34 | 21,34 | 30% | 6,40 |
| | Tezeo, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909991453299 | 15,08 | 15,98 | 21,34 | 21,34 | 30% | 6,40 |
| | Tezeo, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990818150 | 19,44 | 20,61 | 25,97 | 21,40 | 30% | 10,99 |
| | Tezeo, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05909991423582 | 30,14 | 31,95 | 40,11 | 40,11 | 30% | 12,03 |
| | Tezeo, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05909991453305 | 30,15 | 31,97 | 40,13 | 40,13 | 30% | 12,04 |
| | Tezeo, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05909991086633 | 38,66 | 40,99 | 49,15 | 42,80 | 30% | 19,19 |
| | Tolura, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909997077604 | 10,80 | 11,45 | 14,61 | 10,70 | 30% | 7,12 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Tolura, tabl., 40 mg | 56 szt. | 05909997077628 | 25,16 | 26,68 | 32,04 | 21,40 | 30% | 17,06 |
| | Tolura, tabl., 40 mg | 84 szt. | 05909997077635 | 30,02 | 31,83 | 38,79 | 32,10 | 30% | 16,32 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05901878600901 | 14,02 | 14,86 | 20,22 | 20,22 | 30% | 6,07 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909997077673 | 21,60 | 22,90 | 28,26 | 21,40 | 30% | 13,28 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 30 szt. | 05903792743580 | 14,96 | 15,85 | 21,50 | 21,50 | 30% | 6,45 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05901878600864 | 28,04 | 29,72 | 37,88 | 37,88 | 30% | 11,36 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05909997077697 | 50,33 | 53,35 | 61,51 | 42,80 | 30% | 31,55 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 84 szt. | 05901878600871 | 42,06 | 44,58 | 54,74 | 54,74 | 30% | 16,42 |
| | Tolura, tabl., 80 mg | 84 szt. | 05909997077703 | 60,05 | 63,66 | 73,82 | 64,20 | 30% | 28,88 |
| | Toptelmi, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990840472 | 9,67 | 10,25 | 13,41 | 10,70 | 30% | 5,92 |
| | Toptelmi, tabl., 40 mg | 56 szt. | 05909990840489 | 15,11 | 16,02 | 21,38 | 21,38 | 30% | 6,41 |
| | Toptelmi, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990840557 | 19,33 | 20,49 | 25,85 | 21,40 | 30% | 10,87 |
| | Toptelmi, tabl., 80 mg | 56 szt. | 05909990840564 | 30,22 | 32,03 | 40,19 | 40,19 | 30% | 12,06 |
| | Zanacodar, tabl., 40 mg | 28 szt. | 05909990941841 | 9,07 | 9,61 | 12,77 | 10,70 | 30% | 5,28 |
| | Zanacodar, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909990941926 | 18,14 | 19,23 | 24,59 | 21,40 | 30% | 9,61 |
| | Telmisartanum + Amlodipinum | Telam, tabl., 40+10 mg | 28 szt. | 05903060616684 | 8,46 | 9,00 | 12,16 | 10,70 | 30% |
| Telam, tabl., 40+5 mg | | 28 szt. | 05903060616660 | 8,46 | 9,00 | 12,16 | 10,70 | 30% | 4,20 |
| Telam, tabl., 80+10 mg | | 28 szt. | 05903060616721 | 16,92 | 17,94 | 23,30 | 21,40 | 30% | 7,49 |
| Telam, tabl., 80+5 mg | | 28 szt. | 05903060616707 | 16,92 | 17,94 | 23,30 | 21,40 | 30% | 7,49 |
| Teldipin, tabl., 40+10 mg | | 28 szt. | 05909991338626 | 9,66 | 10,24 | 13,40 | 10,70 | 30% | 5,91 |
| Teldipin, tabl., 40+5 mg | | 28 szt. | 05909991338541 | 9,66 | 10,24 | 13,40 | 10,70 | 30% | 5,91 |
| Teldipin, tabl., 40+5 mg | | 56 szt. | 05909991338565 | 16,90 | 17,92 | 23,28 | 21,40 | 30% | 8,30 |
| Teldipin, tabl., 40+5 mg | | 84 szt. | 05909991338589 | 25,36 | 26,88 | 33,84 | 32,10 | 30% | 11,37 |
| Teldipin, tabl., 80+10 mg | | 28 szt. | 05909991338787 | 19,31 | 20,47 | 25,83 | 21,40 | 30% | 10,85 |
| Teldipin, tabl., 80+10 mg | | 56 szt. | 05909991338800 | 33,80 | 35,83 | 43,99 | 42,80 | 30% | 14,03 |
| Teldipin, tabl., 80+10 mg | | 84 szt. | 05909991338824 | 50,71 | 53,75 | 63,91 | 63,91 | 30% | 19,17 |
| Teldipin, tabl., 80+5 mg | | 28 szt. | 05909991338701 | 19,31 | 20,47 | 25,83 | 21,40 | 30% | 10,85 |
| Teldipin, tabl., 80+5 mg | | 56 szt. | 05909991338725 | 33,80 | 35,83 | 43,99 | 42,80 | 30% | 14,03 |
| Teldipin, tabl., 80+5 mg | | 84 szt. | 05909991338749 | 50,71 | 53,75 | 63,91 | 63,91 | 30% | 19,17 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------------------|---|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum | Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991056247 | 24,19 | 25,64 | 31,00 | 21,40 | 30% | 16,02 |
| | Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991056773 | 24,19 | 25,64 | 31,00 | 21,40 | 30% | 16,02 |
| | MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 05909991020026 | 31,35 | 33,23 | 38,59 | 21,40 | 30% | 23,61 |
| | MicardisPlus, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909990653027 | 32,08 | 34,00 | 39,36 | 21,40 | 30% | 24,38 |
| | Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991079451 | 12,40 | 13,14 | 16,30 | 10,70 | 30% | 8,81 |
| | Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991079598 | 24,80 | 26,29 | 31,65 | 21,40 | 30% | 16,67 |
| | Polsart Plus, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991079703 | 24,80 | 26,29 | 31,65 | 21,40 | 30% | 16,67 |
| | Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991388157 | 9,50 | 10,08 | 13,24 | 10,70 | 30% | 5,75 |
| | Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991388188 | 19,01 | 20,15 | 25,51 | 21,40 | 30% | 10,53 |
| | Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991388218 | 19,01 | 20,15 | 25,51 | 21,40 | 30% | 10,53 |
| | Telmisartan HCT EGIS, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991073732 | 11,99 | 12,71 | 15,87 | 10,70 | 30% | 8,38 |
| | Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991073848 | 24,19 | 25,64 | 31,00 | 21,40 | 30% | 16,02 |
| | Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991073909 | 24,19 | 25,64 | 31,00 | 21,40 | 30% | 16,02 |
| | Telmix Plus, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991417932 | 10,42 | 11,05 | 14,21 | 10,70 | 30% | 6,72 |
| | Telmix Plus, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991417963 | 20,84 | 22,10 | 27,46 | 21,40 | 30% | 12,48 |
| | Telmix Plus, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991418007 | 20,84 | 22,10 | 27,46 | 21,40 | 30% | 12,48 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991082338 | 13,50 | 14,31 | 17,47 | 10,70 | 30% | 9,98 |
| | Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991082529 | 27,00 | 28,62 | 33,98 | 21,40 | 30% | 19,00 |
| | Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991082598 | 27,00 | 28,62 | 33,98 | 21,40 | 30% | 19,00 |
| | Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991095994 | 11,39 | 12,07 | 15,23 | 10,70 | 30% | 7,74 |
| | Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg | 56 szt. | 05909991096007 | 22,79 | 24,16 | 29,52 | 21,40 | 30% | 14,54 |
| | Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991096038 | 22,79 | 24,16 | 29,52 | 21,40 | 30% | 14,54 |
| | Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg | 56 szt. | 05909991096045 | 45,58 | 48,31 | 56,47 | 42,80 | 30% | 26,51 |
| | Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991096069 | 22,79 | 24,16 | 29,52 | 21,40 | 30% | 14,54 |
| | Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg | 56 szt. | 05909991096076 | 45,58 | 48,31 | 56,47 | 42,80 | 30% | 26,51 |
| | Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991045180 | 11,71 | 12,41 | 15,57 | 10,70 | 30% | 8,08 |
| | Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg | 56 szt. | 05909991045203 | 23,40 | 24,81 | 30,17 | 21,40 | 30% | 15,19 |
| | Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg | 84 szt. | 05909991045265 | 38,24 | 40,53 | 47,49 | 32,10 | 30% | 25,02 |
| | Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991045692 | 23,40 | 24,81 | 30,17 | 21,40 | 30% | 15,19 |
| | Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg | 56 szt. | 05909991045722 | 46,81 | 49,62 | 57,78 | 42,80 | 30% | 27,82 |
| | Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg | 84 szt. | 05909991045746 | 76,47 | 81,06 | 91,22 | 64,20 | 30% | 46,28 |
| | Tolucombi, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991045807 | 23,40 | 24,81 | 30,17 | 21,40 | 30% | 15,19 |
| | Tolucombi, tabl., 80+25 mg | 56 szt. | 05909991045852 | 46,81 | 49,62 | 57,78 | 42,80 | 30% | 27,82 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------------|---|----------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Tolucombi, tabl., 80+25 mg | 84 szt. | 05909991045876 | 76,47 | 81,06 | 91,22 | 64,20 | 30% | 46,28 |
| | Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991081874 | 8,61 | 9,15 | 12,31 | 10,70 | 30% | 4,82 |
| | Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg | 56 szt. | 05909991081898 | 17,22 | 18,25 | 23,61 | 21,40 | 30% | 8,63 |
| | Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991081942 | 17,22 | 18,25 | 23,61 | 21,40 | 30% | 8,63 |
| | Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg | 56 szt. | 05909991081966 | 34,44 | 36,50 | 44,66 | 42,80 | 30% | 14,70 |
| | Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg | 28 szt. | 05909991082062 | 17,22 | 18,25 | 23,61 | 21,40 | 30% | 8,63 |
| | Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg | 56 szt. | 05909991082086 | 34,44 | 36,50 | 44,66 | 42,80 | 30% | 14,70 |
| | Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg | 28 szt. | 05909991226381 | 12,15 | 12,88 | 16,04 | 10,70 | 30% | 8,55 |
| | Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg | 56 szt. | 05909991330040 | 17,80 | 18,87 | 24,23 | 21,40 | 30% | 9,25 |
| | Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991226398 | 24,30 | 25,76 | 31,12 | 21,40 | 30% | 16,14 |
| | Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg | 56 szt. | 05909991330057 | 35,60 | 37,74 | 45,90 | 42,80 | 30% | 15,94 |
| | Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg | 28 szt. | 05909991226404 | 24,30 | 25,76 | 31,12 | 21,40 | 30% | 16,14 |
| | Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg | 56 szt. | 05909991330064 | 35,60 | 37,74 | 45,90 | 42,80 | 30% | 15,94 |
| | Valsartanum | AuroValsart, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. | 05909991345815 | 11,82 | 12,53 | 17,89 | 17,89 | 30% |
| AuroValsart, tabl. powł., 80 mg | | 28 szt. | 05909991345785 | 5,91 | 6,45 | 9,61 | 9,61 | 30% | 2,88 |
| Avasart, tabl. powł., 160 mg | | 28 szt. | 05909990773763 | 20,20 | 21,41 | 26,77 | 21,40 | 30% | 10,61 |
| Avasart, tabl. powł., 80 mg | | 28 szt. | 05909990773695 | 10,37 | 10,99 | 14,15 | 10,70 | 30% | 5,99 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Bespres, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990751877 | 19,66 | 20,83 | 26,19 | 21,40 | 30% | 11,21 |
| | Bespres, tabl. powł., 80 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990751594 | 9,83 | 10,42 | 13,58 | 10,70 | 30% | 6,09 |
| | Diovan, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. | 05909990929214 | 26,58 | 28,18 | 33,54 | 21,40 | 30% | 18,56 |
| | Dipper - Mono, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. | 05909990831067 | 20,74 | 21,98 | 27,34 | 21,40 | 30% | 12,36 |
| | Dipper - Mono, tabl. powł., 160 mg | 56 szt. | 05909990831081 | 32,29 | 34,23 | 42,39 | 42,39 | 30% | 12,72 |
| | Dipper - Mono, tabl. powł., 320 mg | 28 szt. | 05909990831159 | 37,80 | 40,07 | 48,23 | 42,80 | 30% | 18,27 |
| | Dipper - Mono, tabl. powł., 80 mg | 28 szt. | 05909990830961 | 10,37 | 10,99 | 14,15 | 10,70 | 30% | 6,66 |
| | Dipper - Mono, tabl. powł., 80 mg | 56 szt. | 05909990830985 | 15,71 | 16,65 | 22,01 | 21,40 | 30% | 7,03 |
| | Tensart, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990682065 | 18,74 | 19,86 | 25,22 | 21,40 | 30% | 10,24 |
| | Tensart, tabl. powł., 80 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990681877 | 9,72 | 10,30 | 13,46 | 10,70 | 30% | 5,97 |
| | Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990074969 | 20,50 | 21,73 | 27,09 | 21,40 | 30% | 12,11 |
| | Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg | 60 szt. | 05909990818983 | 43,92 | 46,56 | 55,07 | 45,86 | 30% | 22,97 |
| | Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg | 90 szt. | 05909990818990 | 64,02 | 67,87 | 78,38 | 68,79 | 30% | 30,23 |
| | Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg | 28 szt. | 05909991460914 | 23,65 | 25,07 | 33,23 | 33,23 | 30% | 9,97 |
| | Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg | 28 szt. | 05909990779147 | 41,00 | 43,46 | 51,62 | 42,80 | 30% | 21,66 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|------------------------------------|---|-----------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg | 30 szt. | 05909991483036 | 25,32 | 26,84 | 35,35 | 35,35 | 30% | 10,61 |
| | Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 05909990074945 | 10,25 | 10,86 | 14,02 | 10,70 | 30% | 6,53 |
| | Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg | 60 szt. | 05909990818853 | 21,97 | 23,28 | 28,93 | 22,93 | 30% | 12,88 |
| | Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg | 90 szt. | 05909990818860 | 32,01 | 33,93 | 41,15 | 34,39 | 30% | 17,08 |
| | Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 160 mg | 28 szt. | 05909991282608 | 11,82 | 12,53 | 17,89 | 17,89 | 30% | 5,37 |
| | Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 80 mg | 28 szt. | 05909991282455 | 5,91 | 6,45 | 9,61 | 9,61 | 30% | 2,88 |
| | Valtap, tabl. powl., 160 mg | 28 szt. | 05909990804580 | 12,10 | 12,82 | 18,18 | 18,18 | 30% | 5,45 |
| | Valtap, tabl. powl., 80 mg | 28 szt. | 05909990804542 | 6,05 | 6,59 | 9,75 | 9,75 | 30% | 2,93 |
| | Valzek, tabl., 160 mg | 28 szt. | 05909991202330 | 18,36 | 19,46 | 24,82 | 21,40 | 30% | 8,86 |
| | Valzek, tabl., 80 mg | 28 szt. | 05909991202286 | 9,18 | 9,73 | 12,89 | 10,70 | 30% | 4,86 |
| | Vanatex, tabl. powl., 160 mg | 28 szt. | 05909990827480 | 20,74 | 21,98 | 27,34 | 21,40 | 30% | 11,12 |
| | Vanatex, tabl. powl., 80 mg | 28 szt. | 05909990827459 | 10,37 | 10,99 | 14,15 | 10,70 | 30% | 5,99 |
| Valsartanum + Hydrochlorothiazidum | AuroValsart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg | 28 szt. | 05909991323837 | 12,10 | 12,82 | 18,18 | 18,18 | 30% | 5,45 |
| | AuroValsart HCT, tabl. powl., 160+25 mg | 28 szt. | 05909991323875 | 12,10 | 12,82 | 18,18 | 18,18 | 30% | 5,45 |
| | AuroValsart HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909991323783 | 6,05 | 6,59 | 9,75 | 9,75 | 30% | 2,93 |
| | Co-Bespres, tabl. powl., 160+12,5 mg | 28 szt. | 05909990874255 | 20,74 | 21,98 | 27,34 | 21,40 | 30% | 12,36 |
| | Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg | 28 szt. | 05909991305949 | 15,88 | 16,83 | 22,19 | 21,40 | 30% | 7,21 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990740864 | 20,84 | 22,10 | 27,46 | 21,40 | 30% | 12,48 |
| | Co-Bespres, tabl. powł., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909990740833 | 9,75 | 10,34 | 13,50 | 10,70 | 30% | 6,01 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 160+12,5 mg | 28 szt. | 05909990829989 | 20,79 | 22,04 | 27,40 | 21,40 | 30% | 12,42 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 160+12,5 mg | 56 szt. | 05909990830008 | 31,01 | 32,86 | 41,02 | 41,02 | 30% | 12,31 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 160+25 mg | 28 szt. | 05909990830107 | 20,79 | 22,04 | 27,40 | 21,40 | 30% | 12,42 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 160+25 mg | 56 szt. | 05909990830138 | 34,56 | 36,63 | 44,79 | 42,80 | 30% | 14,83 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 320+12,5 mg | 28 szt. | 05909990830176 | 37,80 | 40,07 | 48,23 | 42,80 | 30% | 18,27 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 320+25 mg | 28 szt. | 05909990830244 | 37,80 | 40,07 | 48,23 | 42,80 | 30% | 18,27 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909990829927 | 10,40 | 11,03 | 14,19 | 10,70 | 30% | 6,70 |
| | Co-Dipper, tabl. powł., 80+12,5 mg | 56 szt. | 05909990829941 | 17,28 | 18,32 | 23,68 | 21,40 | 30% | 8,70 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg | 28 szt. | 05909990740246 | 20,50 | 21,73 | 27,09 | 21,40 | 30% | 12,11 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg | 56 szt. | 05909990740253 | 38,26 | 40,56 | 48,72 | 42,80 | 30% | 18,76 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg | 98 szt. | 05909990740260 | 66,96 | 70,98 | 81,94 | 74,90 | 30% | 29,51 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 160+25 mg | 28 szt. | 05909990740277 | 20,50 | 21,73 | 27,09 | 21,40 | 30% | 12,11 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 160+25 mg | 56 szt. | 05909990740284 | 38,26 | 40,56 | 48,72 | 42,80 | 30% | 18,76 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 160+25 mg | 98 szt. | 05909990740291 | 66,96 | 70,98 | 81,94 | 74,90 | 30% | 29,51 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 320+12,5 mg | 28 szt. | 05909990847464 | 41,00 | 43,46 | 51,62 | 42,80 | 30% | 21,66 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka | Zawartość opakowania | Numer EAN | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 320+25 mg | 28 szt. | 05909990847501 | 41,00 | 43,46 | 51,62 | 42,80 | 30% | 21,66 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909990740192 | 9,57 | 10,14 | 13,30 | 10,70 | 30% | 5,81 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 80+12,5 mg | 56 szt. | 05909990740208 | 19,13 | 20,27 | 25,63 | 21,40 | 30% | 10,65 |
| | Co-Valsacor, tabl. powł., 80+12,5 mg | 98 szt. | 05909990740239 | 33,48 | 35,49 | 43,05 | 37,45 | 30% | 16,84 |
| | Tensart HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990704132 | 18,74 | 19,86 | 25,22 | 21,40 | 30% | 10,24 |
| | Tensart HCT, tabl. powł., 160+25 mg | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 05909990704262 | 18,74 | 19,86 | 25,22 | 21,40 | 30% | 10,24 |
| | Valtap HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg | 28 szt. | 05909990801961 | 12,10 | 12,82 | 18,18 | 18,18 | 30% | 5,45 |
| | Valtap HCT, tabl. powł., 160+25 mg | 28 szt. | 05909990802005 | 12,20 | 12,94 | 18,30 | 18,30 | 30% | 5,49 |
| | Vanatex HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg | 28 szt. | 05909990862375 | 21,55 | 22,84 | 28,20 | 21,40 | 30% | 11,24 |
| | Vanatex HCT, tabl. powł., 160+25 mg | 28 szt. | 05909990862399 | 21,55 | 22,84 | 28,20 | 21,40 | 30% | 11,24 |
| | Vanatex HCT, tabl. powł., 80+12,5 mg | 28 szt. | 05909990862351 | 10,26 | 10,88 | 14,04 | 10,70 | 30% | 5,57 |

7.2 Dapagliflozyna w HFpEF w krajach UE/EFTA

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy dapagliflozyna w HFpEF jest refundowana w ponad połowie krajów UE/EFTA, w tym w większości krajów (Belgii, Bułgarii, Danii, Finlandii, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Islandii, Luksemburgu, Lichtensteinie, Niemczech, Norwegii, Rumunii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji oraz na Cyprze i na Łotwie) bez ograniczeń (tj. zgodnie z ChPL) - szczegółowe dane refundacyjne w krajach UE/EFTA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 39. Refundacja dapagliflozyny w HFpEF w krajach UE/EFTA.

| Kraj UE/EFTA | Warunki/ ograniczenia refundacji - HFpEF |
|-----------------------------|--|
| Belgia (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Bułgaria (30 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Chorwacja (28 tabletek) | NYHA II-III, NT-proBNP ≥ 300 pg/mL |
| Cypr (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Czechy (30 tabletek) | NYHA II-III. |
| Dania (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Finlandia (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Grecja (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Hiszpania (28 tabletek) | Lek refundowany - brak ograniczeń. |
| Holandia (30 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Irlandia (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Islandia (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Luksemburg (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Liechtenstein (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Łotwa (30 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Niemcy (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Norwegia (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Rumunia (30 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Słowenia (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Szwajcaria (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Szwecja (28 tabletek) | Lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń |
| Włochy (28 tabletek) | NYHA II-III |

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rys. 1. Podział niewydolności serca w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory. ³ | 7 |
| | 12 |
| Rys. 3. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016. ¹⁰⁹ | 13 |
| Rys. 4. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50. ¹¹⁰ | 14 |
| Rys. 5. Przeżycie chorych w zależności od wartości NT-proBNP. ² | 20 |
| Rys. 6. Podział niewydolności serca w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory. ³ | 23 |
| | 29 |
| Rys. 8. Wskaźniki przeżycia chorych z niewydolnością serca. ⁹⁴ | 35 |
| Rys. 9. Ponowne hospitalizacje i zgony w przypadku różnych rodzajów HF. ⁷⁵ | 36 |
| | 36 |
| Rys. 11. Algorytm diagnostyczny rozpoznawania HF. ^{3,4} | 39 |
| | 41 |
| | 42 |
| Rys. 14. Chorobowość rejestrowana HF w 2022 r. wg zamieszkania pacjenta (wartości bezwzględne). ⁹¹ | 43 |
| Rys. 15. Chorobowość rejestrowana HF w 2022 r. wg zamieszkania pacjenta (na 100 tys. ludności). ⁹¹ | 43 |
| Rys. 16. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na HF w 2022 roku (wartości bezwzględne). ⁹¹ | 44 |
| Rys. 17. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na HF w 2022 roku (na 100 tys. ludności). ⁹¹ | 45 |
| Rys. 18. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie Analiz Problemów Zdrowotnych MZ 2020 ⁹⁴). | 46 |
| Rys. 19. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (na podstawie Analiz Problemów Zdrowotnych MZ 2020 ⁹⁴). | 47 |
| Rys. 20. Rozkład liczby pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wieku i płci. ⁴⁸ | 48 |
| Rys. 21. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce w 2022 roku, zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych. ⁹¹ | 48 |
| Rys. 22. Zapadalność rejestrowana w zależności od wieku i płci w Polsce na 100 tys. kobiet/mężczyzn w 2022 roku, zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych. ⁹¹ | 48 |
| Rys. 23. Struktura populacji chorych z niewydolności serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA w Polsce i innych krajach europejskich na podstawie badania ESC-HF Pilot. ⁹⁶ | 49 |

| | |
|--|----|
| Rys. 24. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale kardiologicznym wg grup rozpoznań. ¹⁰¹ .. | 51 |
| Rys. 25. Liczba hospitalizacji w tys. na oddziale chorób wewnętrznych wg grup rozpoznań. ¹⁰¹ | 51 |
| Rys. 26. Podstawowe statystyki dotyczące liczby i struktury hospitalizacji z powodu niewydolności serca w Polsce. ¹⁰² | 51 |
| Rys. 27. Skumulowany wskaźnik śmiertelności po wypisie ze szpitala w zależności od typu hospitalizacji. | 53 |
| Rys. 28. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca w Polsce i innych krajach europejskich. ¹⁰⁷ | 54 |
| Rys. 29. Rozkład liczby pacjentów oraz udział wydatkowanych środków na terapię niewydolność serca w poszczególnych rodzajach świadczeń. ⁴⁸ | 55 |
| Rys. 30. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z niewydolnością serca w latach 2014-2016. ¹⁰⁹ | 56 |
| Rys. 31. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym I50. ¹¹⁰ | 57 |
| Rys. 32. Struktura wydatków związanych z niezdolnością do pracy w latach 2014-2015 wg rodzajów świadczeń. ⁴⁸ | 59 |
| Rys. 33. Struktura liczby osób ubezpieczonych w ZUS, którym przynajmniej raz w roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu HF - średnia (w oparciu o IIG 2017 ⁴⁸). | 60 |
| Rys. 34. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wg wytycznych ESC z 2021 roku. ^{3,4} | 68 |
| Rys. 35. Algorytm leczenia niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wg aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku. ^{125,126} | 70 |
| Rys. 36. Algorytm leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory wg aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku. ^{125,126} | 70 |
| | 76 |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Definicja niewydolności serca z obniżoną (HFrEF), łagodnie obniżoną (HFmrEF) i zachowaną (HFpEF) frakcją wyrzutową lewej komory. ^{3,4} | 8 |
| Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)..... | 17 |
| Tab. 3. Definicja niewydolności serca z obniżoną (HFrEF), łagodnie obniżoną (HFmrEF) i zachowaną (HFpEF) frakcją wyrzutową lewej komory. ^{3,4} | 23 |
| Tab. 4. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie skali ACC/AHA (nieprawidłowości morfologiczne) oraz klasyfikacji NYHA (objawy związane z niewydolnością serca). ^{3,4,7} | 24 |
| Tab. 5. Objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca. ^{3,4,12} | 28 |
| Tab. 6. Częstości występowania chorób współistniejących w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z HF z LVEF>40%..... | 30 |
| Tab. 7. Badania porównujące jakość życia u chorych z HFpEF i chorych z HF innym niż pEF. | 31 |
| Tab. 8. Czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca. ¹² | 33 |
| Tab. 9. Chorobowość i zapadalność w Polsce na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia. ⁹⁴ | 45 |
| Tab. 10. Zgony z powodu niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia. ⁹⁴ | 47 |
| Tab. 11. Zestawienie wyników w zakresie liczby pacjentów oraz wydatków NFZ na terapię i opiekę nad pacjentami z rozpoznaniem z grupy I50. ⁴⁸ | 56 |
| Tab. 12. Koszty i czas trwania hospitalizacji pacjentów z HF. ⁴⁸ | 57 |
| Tab. 13. Koszty hospitalizacji w leczeniu niewydolności serca..... | 58 |
| Tab. 14. Absencja chorobowa z powodu HF w latach 2014-2015. ⁴⁸ | 60 |
| Tab. 15. Liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich w latach 2016-2021 na podstawie danych ZUS r. ¹¹⁷ | 61 |
| Tab. 16. Aspekty metodyczne badania kosztów pośrednich niewydolności serca. ⁴⁸ | 62 |
| Tab. 17. Koszty pośrednie niewydolności serca w latach 2014-2015. ⁴⁸ | 63 |
| Tab. 18. Utracone na skutek niewydolności serca dochody publiczne z tytułu podatków i składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne. ⁴⁸ | 63 |
| Tab. 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla HFpEF. | 71 |
| | 75 |
| | 78 |
| | 78 |
| | 79 |
| | 79 |
| | 79 |

| | |
|--|-----|
| | 80 |
| | 81 |
| Tab. 28. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. | 82 |
| Tab. 29. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. | 83 |
| Tab. 30. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. | 86 |
| Tab. 31. Wnioskowany sposób finansowania. | 93 |
| Tab. 32. Wnioskowane wskazanie. | 93 |
| Tab. 33. Wnioskowana cena dapagliflozyny (dane Wnioskodawcy)..... | 96 |
| Tab. 34. Cena dapagliflozyny z RSS (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.). | 96 |
| Tab. 35. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca. | 98 |
| Tab. 36. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu..... | 109 |
| Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). | 118 |
| Tab. 38. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu niewydolność serca. ¹⁶¹ | 119 |
| Tab. 39. Refundacja dapagliflozyny w HFpEF w krajach UR/EFTA. | 147 |

Bibliografia

- ¹ Solomon S.D., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Belohlavek J., Chiang C.-E., Willem Borleffs C.J., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Kerr Saraiva J.F., Tereschenko S.N., Thierer J., Vardeny O., Verma S., Vinh P.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Lindholm D., Petersson M., McMurray J.J.V. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC: Heart Failure* 2022 10:3 (184-197).
- ² Rudolf H., Mügge A., Trampisch H.J., Scharnagl H., März W., Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *IJC Heart and Vasculature* 2020 29 Article Number 100553.
- ³ Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Zeszyty Edukacyjne. *Kardiologia Polska* 1/2022.
- ⁴ McDonagh TA, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- ⁵ Karasek D., Kubica A., Sinkiewicz W., Błażejowski J., Bujak R., Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy, *Folia Cardiologica Excerpta*, 2018, 3, 5, 242-248.
- ⁶ Woronowicz-Chróściel A. Diuretyki pętlowe w terapii niewydolności serca w gabinecie lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2021; 7 (4): 269-273.
- ⁷ Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nwacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2022 79:17 (e263-e421).
- ⁸ Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, 2016, 37, 2129-2200.
- ⁹ Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., et al., Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku, *Kardiologia Polska*, 2016, 74, 10, 1037-1147.
- ¹⁰ Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Innowo. Grudzień 2020. <https://marfan.org.pl/wp-content/uploads/2021/01/Niewydolnos%CC%81c%CC%81-RAPORT-A4-2021-NET.pdf> [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹¹ Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, Bednarek J, Chyrchel M, Leśniak W. Przewlekła niewydolność serca (PNS). Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19.1>. [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹² Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- ¹³ Kowalczyk B. Czyż R., Kaźmierska B., Niewydolność serca - definicja, klasyfikacja, epidemiologia, objawy i leczenie / Heart failure - definition, classification, epidemiology, symptoms and treatment, *Journal of Education, Health and Sport*, 2016, 6(11), 352-367.
- ¹⁴ Edelmann F., Stahrenberg R., Gelbrich G., Durstweitz K., Angermann C. E., Düngen H-D., Scheffold T., Zugck C., Maisch B., Regitz-Zagrosek V., Hasenfuß G., Pieskie B. M., Wachter R., Contribution of

comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction, *Clinical Research in Cardiology*, 2011, 100:755-764.

¹⁵ Rywik T.M., Doryńska A., Wiśniewska A., Cegłowska U., Drohomirecka A., Topór-Mądry R., Łazarczyk H., Potaska P., Leszek P., Zieliński T. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized patients with heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction. *Polish Archives of Internal Medicine* 2022 132:5 Article Number 16227.

¹⁶ Teramoto K, Teng T-HK, Chandramouli Ch, Tromp J, Sakata Y, Sp Lam C. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2022 Aug 4;8:e27. doi: 10.15420/cfr.2022.06.

¹⁷ Komorowska A, Lelonek M. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową – wyzwanie dla współczesnej kardiologii. *Folia Cardiologica* 2020. tom 15, nr 6, strony 413-418.

¹⁸ Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2018; 271: 132-9.

¹⁹ Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12): 2383-92.

²⁰ McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020; 141(5): 338-51.

²¹ Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation Heart failure* 2013; 6(2): 184-92.

²² Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2456-67.

²³ Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 777-81.

²⁴ Mościcka S., Wójcik D., Mamcarz A., Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2015, 9, 6, 435-442.

²⁵ Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, et al. Health-Related Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2019; 7(10): 862-74.

²⁶ Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA, et al. Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(17): e017278.

²⁷ Ahmeti A, Henein MY, Ibrahim P, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 268.

²⁸ Bekfani T, Nisser J, Derlien S, et al. Psychosocial factors, mental health, and coordination capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction compared with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4): 3268-78.

²⁹ Forsyth F, Brimicombe J, Cheriyan J, et al. Characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in primary care: a cross-sectional analysis. *BJGP Open* 2021; 5(6).

³⁰ Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2017; 19(12): 1586-96.

³¹ Warraich HK, D; Whellan, D; Pamela, D; Mentz, R; Pastva, A; Nelson, B; Reeves, G Physical function, quality of life, and depression in elderly, hospitalized patients with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: analysis from the REHAB-HF trial. *ACC*; 2018: JACC; 2018. p. 1877.

- ³² Nessler J, Windak A., Oleszczyk M., Grzybała-Głoińska K., Gackowski A., Zasady postępowania w niewydolności serca. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wydanie specjalne 2/2017. <https://klrwp.pl/strona/434/zasady-postepowania-w-niewydolnosci-serca-2017/pl> [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ³³ Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S., Aragam J., Benjamin E.J., Larson M.G. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018 11:1 (1-11).
- ³⁴ Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020 22:8 (1342-1356).
- ³⁵ Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med.* 2002; 162(15): 1682-1688.
- ³⁶ Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M., Chamberlain A.M., Manemann S.M., Jiang R., Killian J.M., Roger V.L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine* 2015 175:6 (996-1004).
- ³⁷ Tsao C.W., Lyass A., Enserro D., Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2018 6:8 (678-685).
- ³⁸ Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, et al. The association of longterm outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J.* 2020; 41(13): 1357-1364.
- ³⁹ Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020; 141(12): 1001-26.
- ⁴⁰ Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H., Soulière V., Lévy F., Peltier M., Slama M., Massy Z. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study. *European Heart Journal* 2008 29:3 (339-347).
- ⁴¹ Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013; 34(19): 1404-1413.
- ⁴² Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(20): 2476-86.
- ⁴³ Liang M., Bian B., Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology* 2022 45:1 (5-17).
- ⁴⁴ Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., Lam C.S.P., Lancellotti P., Melenovsky V., Morris D.A., Nagel E., Pieske-Kraigher E., Ponikowski P., Solomon S.D., Vasan R.S., Rutten F.H., Voors A.A., Ruschitzka F., Paulus W.J., 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). *European Journal of Heart Failure* 2020 22:3 (391-412).
- ⁴⁵ Gupta M, Bell A, Padarath M, Ngui D, Ezekowitz J. Physician Perspectives on the Diagnosis and Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *CJC Open* 2021; 3(3): 361-6
- ⁴⁶ Hossain MZ, Chew-Graham CA, Sowden E, et al. Challenges in the management of people with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in primary care: A qualitative study of general practitioner perspectives. *Chronic Illn* 2021; 1742395320983871.
- ⁴⁷ Nguyen C, Zhang X, Evers T, Willey VJ, Tan H, Power TP. Real-World Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs for Patients with Newly Diagnosed Systolic versus Diastolic Heart Failure. *Am Health Drug Benefits* 2020; 13(4): 166-74.

- ⁴⁸ Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.
- ⁴⁹ Van Riet E.E.S., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A.J., Van Der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European Journal of Heart Failure* 2014 16:7 (772-777).
- ⁵⁰ Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H., Matias F., De Sousa A., Oliveira A.G. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *European Journal of Heart Failure* 2002 4:4 (531-539).
- ⁵¹ Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004; 25(18): 1614-1619.
- ⁵² Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam C.S.P., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2017 19:12 (1624-1634).
- ⁵³ Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., Hernandez A.F., Fonarow G.C. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012 126:1 (65-75).
- ⁵⁴ Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and oneyear outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12): 1574-1585.
- ⁵⁵ Avula HR, Leong TK, Lee KK, Sung SH, Go AS. Long-Term Outcomes of Adults With Heart Failure by Left Ventricular Systolic Function Status. *Am J Cardiol* 2018; 122(6): 1008-16.
- ⁵⁶ Clark KAA, Reinhardt SW, Chouairi F, et al. Trends in Heart Failure Hospitalizations in the US from 2008 to 2018. *J Card Fail* 2022; 28(2): 171-80.
- ⁵⁷ Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM, et al. Characteristics of Hospitalizations for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Med* 2016; 129(6): 635 e15-26.
- ⁵⁸ Goyal P, Loop M, Chen L, et al. Causes and Temporal Patterns of 30-Day Readmission Among Older Adults Hospitalized With Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(9).
- ⁵⁹ Lam CSP, Wood R, Vaduganathan M, et al. Contemporary economic burden in a real-world heart failure population with Commercial and Medicare supplemental plans. *Clinical cardiology* 2021; 44(5): 646-55.
- ⁶⁰ Mahesri M, Chin K, Kumar A, et al. External validation of a claims-based model to predict left ventricular ejection fraction class in patients with heart failure. *PLoS One* 2021; 16(6): e0252903.
- ⁶¹ Mir T, Uddin M, Qureshi WT, et al. Trends and complications associated with acute new-onset heart failure: a National Readmissions Database-based cohort study. *Heart Fail Rev* 2021.
- ⁶² Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, et al. Temporal Trends in Prevalence and Prognostic Implications of Comorbidities Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study Community Surveillance. *Circulation* 2020; 142(3): 230-43.
- ⁶³ Ziaeeian B, Hernandez AF, DeVore AD, et al. Long-term outcomes for heart failure patients with and without diabetes: From the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *Am Heart J* 2019; 211: 1-10.
- ⁶⁴ Allison RD, Hale SA, Harvey BJ, et al. The American College of Preventive Medicine Position Statement on Hepatitis C Virus Infection. *Am J Prev Med* 2016; 50(3): 419-26.
- ⁶⁵ Casado J, Sanchez M, Garces V, et al. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in decompensated heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017; 243: 332-9.

- ⁶⁶ Deaton C, Edwards D, Malyon A, MJ SZ. The tip of the iceberg: finding patients with heart failure with preserved ejection fraction in primary care. An observational study. *BJGP Open* 2018; 2(3): bjgpopen18X101606.
- ⁶⁷ Duong M, Chen H, Justo N, et al. PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF HEART FAILURE WITH PRESERVED, MILDLY REDUCED, AND REDUCED EJECTION FRACTION IN SPAIN: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY USING BIGPAC DATABASE. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(9_Supplement): 454-.
- ⁶⁸ Farre N, Lupon J, Roig E, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ open* 2017; 7(12): e018719.
- ⁶⁹ Gastelurrutia P, Lupon J, Moliner P, et al. Comorbidities, Fragility, and Quality of Life in Heart Failure Patients With Midrange Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2(2): 176-85.
- ⁷⁰ Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol* 2018; 255: 124-8.
- ⁷¹ Llisterri-Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Martin-Sanchez V, et al. Prevalence of Chronic Heart Failure, Associated Factors, and Therapeutic Management in Primary Care Patients in Spain, IBERICAN Study. *J Clin Med* 2021; 10(18).
- ⁷² Lupon J, Diez-Lopez C, de Antonio M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(12): 1615-23.
- ⁷³ Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2017; 240: 265-70.
- ⁷⁴ Santas E, Valero E, Mollar A, et al. Burden of Recurrent Hospitalizations Following an Admission for Acute Heart Failure: Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(4): 239-46.
- ⁷⁵ Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(20): e013441.
- ⁷⁶ Chen X, Xin Y, Hu W, Zhao Y, Zhang Z, Zhou Y. Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges. *PLoS One* 2019; 14(6): e0218983.
- ⁷⁷ Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(11): 1329-37.
- ⁷⁸ Mizuno M, Kajimoto K, Sato N, et al. Clinical profile, management, and mortality in very-elderly patients hospitalized with acute decompensated heart failure: An analysis from the ATTEND registry. *Eur J Intern Med* 2016; 27: 80-5.
- ⁷⁹ Wang C, Zhou Y, Zhong R, Bao Y, Li Z, Tian J. Sex Differences in Clinical Characteristics and 2-Year Prognosis of Patients with Heart Failure Grouped by Left Ventricular Ejection Fraction Status. *Int Heart J* 2020; 61(6): 1236-44.
- ⁸⁰ Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry. *J Card Fail* 2017; 23(12): 868-75.
- ⁸¹ Chen X, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH, Fu M. Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with mid-range ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2019; 108(12): 1394-405.
- ⁸² Cho JH, Choe WS, Cho HJ, et al. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *Circ J* 2019; 83(2): 347-56.

- ⁸³ Crespo - Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long - Term Registry (ESC - HF - LT): 1 - year follow - up outcomes and differences across regions. *European journal of heart failure* 2016; **18**(6): 613-25.
- ⁸⁴ Huusko J, Kurki S, Toppila I, et al. Heart failure in Finland: clinical characteristics, mortality, and healthcare resource use. *ESC Heart Failure* 2019; **6**(4): 603-12.
- ⁸⁵ Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation* 2021; **143**(22): 2129-42.
- ⁸⁶ Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; **19**(12): 1606-14.
- ⁸⁷ Playford D, Strange G, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; **22**(5): 505-15.
- ⁸⁸ Wang N, Hales S, Barin E, Tofler G. Characteristics and outcome for heart failure patients with mid-range ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; **19**(6): 297-303.
- ⁸⁹ Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review* 2017; **3**(1): 7.
- ⁹⁰ Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2013; **10**(4): 401-10.
- ⁹¹ Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2022. Epidemiologia - wersja polska (GUS i NFZ). <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/> [dostęp 10.07.2024 r.]
- ⁹² Niewydolność serca w Polsce -raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK.
- ⁹³ Nessler J, Zalewski J, Koziarkiewicz A, Gackowski A, Uchmanowicz I, Witkowski A, Ponikowski P. Projekt programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS). *Kardiologia* 2018, **13** (6), 10-17.
- ⁹⁴ Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/niewydolnosc-serca/> [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ⁹⁵ Dane GUS i Krajowego Rejestru Nowotworów za 2015 r. <https://www.medonet.pl/narodowy-test-zdrowia-polakow/nowotwory,rak-w-liczbach--przybywa-chorych-na-nowotwory-w-polsce--infografika-,artykul,03977567.html> [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ⁹⁶ Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wożakowska-Kapłon B, et al. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiologia Polska*. 2013;**71**(3):234-40.
- ⁹⁷ Zabojszcz M., Grzegorzko A., Mirek-Bryniarska E., et al., Heart Failure with Preserved left ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational research programme: the heart failure pilot registry, *European Heart Journal*, 2013, **34**, suppl 1, P2474.
- ⁹⁸ Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Perspective. *Circulation Research* 2019 **124**:11 (1598-1617).
- ⁹⁹ Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2020 **21**:4 (531-540).
- ¹⁰⁰ Raport „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania”, 2018, red. B. Wojtyniak, P. Goryński. <https://www.pzh.gov.pl/najnowszy-raport-nizp-pzh-sytuacja-zdrowotna-ludnosci-polski-i-jej-uwarunkowania/> [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ¹⁰¹ Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski. Ministerstwo Zdrowia. 2018. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/17_polska.pdf [dostęp: 10.07.2024 r.]

- ¹⁰² Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla województwa mazowieckiego. Ministerstwo Zdrowia, 2018. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/mpz_kardiologia_mazowieckie.pdf [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ¹⁰³ NFZ. Zdrowe dane. Informacje o liczbie pacjentów, dla których sprawozdano hospitalizacje z rozpoznaniem niewydolności serca wg świadczeniodawcy Dane za lata 2019-2020 (z wyłączeniem grudnia 2020. <https://ezdrowie.gov.pl/porta1/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/hospitalizacje-z-rozpoznaniem-niewydolnosci-serca-wg-swiadczeniodawcy> [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹⁰⁴ Rywik T.M., Kołodziej P., Targoński R., Fedyk-Lukasik M., Nowicka A., Zinka E., Zbyszyński B., Achremczyk P., Górski J., Muder A., Sadowski J., Leszek P., Kurjata P., Broda G., Korewicki J. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska* 2011 69:1 (24-31)
- ¹⁰⁵ Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, Evans AM. Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure. *Mil Med.* 2017 Sep;182(9):e1932-e1937.
- ¹⁰⁶ Carson P. E., Anand I. S., Win S., Rector T., et al., The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction), *JACC: Heart Failure*, 2015, 3, 6, 429-441.
- ¹⁰⁷ OECD (2023), *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2023_7a7afb35-en [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ¹⁰⁸ GUS Rocznik Demograficzny 2023. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html> [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹⁰⁹ Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Podsumowanie raportu. Instytut Innowacyjna Gospodarka.
- ¹¹⁰ NFZ. Zdrowe dane. Zestawienia. Świadczenia z rozpoznaniem niewydolności serca. Dane z okresu 01.2010-06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/porta1/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-niewydolnosci-serca> [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹¹¹ Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia polska* 2013;71(3):224-32.
- ¹¹² Grelewska J, Jakubczyk M, Niewada M, et al. The cost of macro- and microvascular diseases inpatients with diabetes mellitus in selected Central and Eastern European countries. *J Health Policy Outcomes Res* [Internet]. 2019.
- ¹¹³ Gierczynski J, Gryglewicz J, Karczewicz E, et al. Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. In: Lazarski I, Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia, ed., 2013.
- ¹¹⁴ Haldaś M, i in. Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. *JHPOR*, 2015, 1, 44-55.
- ¹¹⁵ Grzeszczak W, et al. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):65-73. doi: 10.1089/dia.2011.0092. Epub 2011 Nov 8.
- ¹¹⁶ Szmurło D1, Schubert A, Kostrzewska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Oct;121(10):345-50.
- ¹¹⁷ Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp: 10.07.2024 r.]

¹¹⁸ Gierczyński J., Wróblewski T., Gilewski M. Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju Polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. Raport Warsaw Enterprise Institute. Warszawa, 2018.

Źródło Priorytety zdrowotne MZ z 2018 r.: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2018 poz. 469.

¹¹⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2018 poz. 469. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180000469> [dostęp 10.07.2024 r.]

¹²⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2021 poz. 2144. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210002144> [dostęp 10.07.2024 r.]

¹²¹ Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Podsumowanie raportu. Innowo. Grudzień 2020. <https://marfan.org.pl/wp-content/uploads/2021/01/Niewydolnos%CC%81c%CC%81-RAPORT-A4-2021-NET.pdf> [dostęp 10.07.2024 r.]

¹²² Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., VanWagner L.B., Tsao C.W. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020 141:9 (E139-E596).

¹²³ Niewydolność serca. Współczesne spojrzenie. Red. Balsam P. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022.

¹²⁴ Inamadar A. A., Inamadar A. C., Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization, *Journal of Clinical Medicine*, 2016, 5(7):62.

¹²⁵ Jędrusik P. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca – rok 2023. Zeszyty Edukacyjne. *Kardiologia Polska* 2/2023.

¹²⁶ McDonagh TA, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S. Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G.F. Cleland, Maria Generosa Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans (Netherlands), Arno W. Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A. Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S.P. Lam, Alexander R. Lyon, John J.V. McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M.C. Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, and ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2023) 44, 3627-3639.

¹²⁷ Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.-P., Choi D.-J., Chopra V., Chuquiure-Valenzuela E., Giannetti N., Gomez-Mesa J.E., Janssens S., Januzzi J.L., Gonzalez-Juanatey J.R., Merkely B., Nicholls S.J., Perrone S.V., Piña I.L., Ponikowski P., Senni M., Sim D., Spinar J., Squire I., Taddei S., Tsutsui H., Verma S., Vinereanu D., Zhang J., Carson P., Ping Lam C.S., Marx N., Zeller C., Sattar N., Jamal W., Schnaidt S., Schnee J.M., Brueckmann M., Pocock S.J., Zannad F., Packer M. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2021 385:16 (1451-1461).

¹²⁸ Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierier J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).

- ¹²⁹ National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [NG106]. Opublikowane: 12 września 2018 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106> [dostęp: 11.07.2024 r.]
- ¹³⁰ NICE. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance [TA679]. Published: 24 February 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679> [dostęp 11.07.2024 r.]
- ¹³¹ NICE. Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance [TA773]. Published: 09 March 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta773> [dostęp 11.07.2024 r.]
- ¹³² Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction [ID1648]. In development [GID-TA10942]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10942> [dostęp 12.07.2024 r.]
- ¹³³ Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction [ID3945]. In development [GID-TA10946]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10946> [dostęp 11.07.2024 r.]
- ¹³⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. SIGN 147. March 2016. <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-chronic-heart-failure/> <https://www.sign.ac.uk/media/1083/sign147.pdf> [dostęp: 11.07.2024 r.]
- ¹³⁵ Ezekowitz J. A., O'Meara E., McDonald M. A., 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure, *Canadian Journal of Cardiology*, 2017, 33, 1342-1433.
- ¹³⁶ O'Meara E., McDonald M., Chan M., Ducharme A., Ezekowitz J.A., Giannetti N., Grzeslo A., Heckman G.A., Howlett J.G., Koshman S.L., Lepage S., Mielniczuk L.M., Moe G.W., Swiggum E., Toma M., Virani S.A., Zieroth S., De S., Matteau S., Parent M.-C., Asgar A.W., Cohen G., Fine N., Davis M., Verma S., Cherney D., Abrams H., Al-Hesayen A., Cohen-Solal A., D'Astous M., Delgado D.H., Desplantie O., Estrella-Holder E., Green L., Haddad H., Harkness K., Hernandez A.F., Kouz S., LeBlanc M.-H., Lee D., Masoudi F.A., McKelvie R.S., Rajda M., Ross H.J., Sussex B. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology* 2020 36:2 (159-169).
- ¹³⁷ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. 2021. https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne_esc_2021_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosc_serca [dostęp 11.07.2024 r.]
- ¹³⁸ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. 2023. https://ptkardio.pl/wytyczne/51-uaktualnienie_wytycznych_esc_z_2021_roku_dotyczacych_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosc_serca_rok_2023 [dostęp: 11.07.2024 r.]
- ¹³⁹ Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CS. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2022 Aug 4;8:e27.
- ¹⁴⁰ Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Oct;14(10):591-602.
- ¹⁴¹ Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.
- ¹⁴² MacCarthy PA, Kearney MT, Nolan J, et al. Prognosis in heart failure with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:78-9.
- ¹⁴³ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202
- ¹⁴⁴ Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.

- ¹⁶² Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp: 10.07.2024 r.].
- ¹⁶³ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- ¹⁶⁴ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [stan na 10.07.2024 r.].
- ¹⁶⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2023 z dnia 15 maja 2023 roku. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/022/SRP/U_19_148_15052023_s_52_Forxiga_dapagliflozinum_serce_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ¹⁶⁶ Rekomendacja nr 49/2023 z dnia 17 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/022/REK/2023_05_17_BP_Rekomendacja_nr_49_2023_Forxiga_serce_publicacja_1479_REOPTR.pdf [dostęp: 10.07.2024 r.]
- ¹⁶⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/SRP/U_7_51_15022021_s_19_Forxiga.pdf [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹⁶⁸ Rekomendacja nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20BP%20rekomendacja%20nr%2019_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysyli_RTM_czarna.pdf [dostęp 10.07.2024 r.]
- ¹⁶⁹ Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga). SMC2577. 07 August 2023. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-abb-smc2577/> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷⁰ All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Dapagliflozin (Forxiga®). Reference number: 4258. Date of issue: 24/03/2023. <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga5/> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷¹ National Centre for Pharmacoeconomics. Dapagliflozin (Forxiga®). HTA ID: 23065. <https://www.ncpe.ie/dapagliflozin-forxiga-hta-id-23065/> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷² Haute Autorité De Santé. FORXIGA (dapagliflozine). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷³ Zorginstituut Nederland. National Health Care Institute (NHCI). Dapagliflozine (Forxiga®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/05/23/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII und XIIIa: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). <https://www.g-ba.de/beschluesse/6127/> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII und XIIIa: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) – Kombinationstherapie. <https://www.g-ba.de/beschluesse/6281/> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A23-11] Dapagliflozin. <https://www.iqwig.de/projekte/a23-11.html> [dostęp: 12.07.2024 r.]
- ¹⁷⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A23-71] Dapagliflozin. <https://www.iqwig.de/projekte/a23-71.html> [dostęp: 12.07.2024 r.]

¹⁷⁸ Australian Government. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/dapagliflozin-psd-july-2023.pdf> [dostęp: 12.07.2024 r.]

¹⁷⁹ Norweska Agencja Leków. https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/f/forxiga_hf-lett-nedsatt_og_bevart_ef_2023.pdf [dostęp: 12.07.2024 r.]

¹⁸⁰ 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 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 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> [dostęp 08.07.2024 r.]

¹⁸¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹⁸² European Medicines Agency. Clinical efficacy and safety: cardiovascular system: heart failure. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic heart failure. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure> [dostęp: 10.07.2024 r.]