



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Forxiga (dapagliflozyna)
we wskazaniu:**

przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów
z 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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.16.2024

Data ukończenia: 27 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB i Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB i Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagonisty receptora angiotensyny (angiotensin receptor blockers)
ARNI	antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (angiotensin receptor neprilysin inhibitors)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BB	Beta-blokery
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (B-type Natriuretic Peptide)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CV	sercowo-naczyniowy (cardiovascular)
CZN	cena zbytu netto
DAP, DAPA	dapagliflozyna
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
eGFR	zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMPA	Empagliflozyna
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HF / NS	Niewydolność serca (heart failure)

HFmrEF	Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with reduced ejection fraction)
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca (hospitalizations for heart failure)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricle Ejection Fraction)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PChN	Przewlekła choroba nerek
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PNS	przewlekła niewydolność serca
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)

RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGLT2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UHFV	nagła wizyta związana z niewydolnością serca (urgent heart failure visit)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	współczynnik zwycięstw (win ratio)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47

4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	70
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	79
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
10.	Kluczowe informacje i wnioski	85
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	91
12.	Źródła.....	92
13.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.10.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3531.2024.3.DŻY

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884
 - Wnioskowane wskazanie:
przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z 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
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

-
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.10.2024 r., znak PLR.4500.3531.2024.3.DŻY (data wpływu do AOTMiT 10.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z 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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.11.2024 r., znak OT.423.0.16.2024.3.MO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem w dniu 06.12.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 50%. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową LVEF>50%. Analiza kliniczna. Warszawa 2024.
- Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 50%. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2024.
- Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 50%. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa 2024.
- Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu niewydolności serca z frakcją wyrzutową powyżej 50%. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Warszawa 2024.

Zidentyfikowane w analizach niezgodności opisano w rozdziale 11 niniejszej AWA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884
Kod ATC	A10BK01 (Inhibitory kotransporteru glukozy-sodowego 2, SGLT2)
Substancja czynna	Dapagliflozyna
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanaliku nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozą diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczenie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie 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>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z 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	Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne dawki i/lub opakowania:

- 5 mg, Blister kalendarzowy(Alu/Alu), 14 tabletek
- 5 mg, Blister kalendarzowy(Alu/Alu), 28 tabletek
- 5 mg, Blister kalendarzowy(Alu/Alu), 98 tabletek
- 5 mg, Blister (alu/alu), 30 x 1 tabletki (pojedyncza dawka)
- 5 mg, Blister (alu/alu), 90 x 1 tabletki (pojedyncza dawka)
- 10 mg, Blister kalendarzowy(Alu/Alu), 14 tabletek
- 10 mg, Blister kalendarzowy(Alu/Alu), 28 tabletek
- 10 mg, Blister kalendarzowy(Alu/Alu), 98 tabletek
- 10 mg, Blister (Alu/Alu), 90 x 1 tabletki (pojedyncza dawka)
- 10 mg, Blister (Alu/Alu), 10 x 1 tabletki (pojedyncza dawka)

Źródło: Forxiga: EPAR – All Authorised presentations¹

¹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/all-authorized-presentations/forxiga-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	03.02.2023 – dla wskazania „do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca” EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Cukrzyca 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</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>Niewydolność serca Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p>Przewlekła choroba nerek Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Forxiga, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation², Summary of opinion (post authorisation) WS-2299³

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Forxiga był przedmiotem oceny w PNS w Agencji trzykrotnie. Dwie pierwsze oceny dotyczyły populacji pacjentów z LVEF $\leq 40\%$. W 2021 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko odnośnie do refundacji (19/2021), natomiast Prezes rekomendację negatywną (19/2021). W 2022 r. Rada Przejrzystości wydała stanowisko pozytywne warunkowe (7/2022), natomiast Prezes ponownie wydał rekomendację negatywną (7/2022).

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dla stanowiska RP i rekomendacji Prezesa Agencji odnoszących się do aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego, gdyż przedmiotowy wniosek refundacyjny odnosi się do rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego. Zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości odnieśli się pozytywnie do refundacji leku Forxiga.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2023 z dnia 15.05.2023 r.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2023 z dnia 15 maja 2023 roku ws. oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF$>40\%$, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II - IV NYHA</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884, Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909990975860, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF$>40\%$, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 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 ich za odpłatnością 30%.</p> <p>Z uwagi na potencjalnie duże obciążenie budżetu płatnika publicznego Rada Przejrzystości proponuje utrzymanie aktualnie obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p style="background-color: yellow;">[REDACTED]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>1. Dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia w proponowanej rozszerzonej populacji chorych z niewydolnością serca jest efektywne klinicznie i kosztowo.</p>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/forxiga-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-forxiga-ws-2299_en.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>2. Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem aktualnego wskazania refundacyjnego, zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych i opinią ekspertów.</p> <p>3. Poza floczynami żadne leczenie w grupie docelowej nie jest skuteczne.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2023 z dnia 17 maja 2023 r.</p>	<p>Rekomendacja nr 49/2023 z dnia 17 maja 2023 r. Prezesa AOTMiT ws. objęcia refundacją produktu leczniczego 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</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), [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <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>[redacted]</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. <i>European Society of Cardiology</i>), ESC 2021, ACC/AHA 2022 (ang. <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>) oraz CCS-CHFS 2021 (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society- Canadian Heart Failure Society</i>), w których omówiono jedynie postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową. Inhibitory SGLT2 (floczyny) 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).</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 się na wynikach klinicznych, propozycję ujednoliconego wskazania dla dapagliflozyny i empagliflozyny, rekomenduję ujednolicenie wskazania w zakresie stężenia NT-proBNP u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków do poziomu powyżej wartości 600 pg/ml.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Istniejąca. 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Po objęciu refundacją lek byłby dostępny w aptece na receptę w ramach istniejącej grupy limitowej obejmującej flozyny na poziomie odpłatności 30%, tj. na aktualnie obowiązujących warunkach dla obu flozyn. Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanego RSS.

W związku z dodatkowym zapisem zlecenia MZ, w którym wskazano, iż w związku z ocenianiem przez Agencję wniosków dotyczących rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny i faktu, że wnioski dla empagliflozyny i przedmiotowy wniosek dla dapagliflozyny wiążą się z refundacją flozyn u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum LVEF, ocena powinna zawierać – opierającą się na wynikach klinicznych – propozycję ujednoliconego wskazania dla obu cząsteczek, poniżej przedstawiono analizę różnic wnioskowanych wskazań refundacyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna) oraz analizę możliwości zmian brzmienia wskazań.

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

Obecnie wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga obejmuje leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z 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

Natomiast produkt leczniczy Jardiance jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego w zbliżonym wskazaniu, tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Analizując brzmienie powyższych wskazań należy wskazać, iż główną różnicę pomiędzy wskazaniami stanowi odniesienie się do:

- przerostu lewej komory serca lub powiększenia lewego przedsionka,
- stężenia NT-proBNP ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków,
- uprzedniego zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

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

W związku z powyższym, ponieważ leki te mogą stanowić potencjalne komparatory dla siebie, w poniższej tabeli przedstawiono analizę badań rejestracyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna, badanie DELIVER) oraz Jardiance (empagliflozyna, badanie EMPEROR).

Szczegóły dotyczące zidentyfikowanych różnic w ramach proponowanych wskazań refundacyjnych (podkreślono ograniczenia różniące oba wskazania) oraz w zakresie uwzględnionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Analiza wskazań dapagliflozyny i empagliflozyny

	Dapagliflozyna (produkt Forxiga)	Empagliflozyna (produkt Jardiance)
Proponowane wskazanie refundacyjne	Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, <u>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)</u> oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA AWA OT.423.0.16.2024, zlecenie BIP 181/2024	Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA <u>pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.</u> AWA OT.423.0.12.2024, zlecenie BIP 172/2024
Aktualnie refundowane wskazania w zakresie PNS – Obwieszczenie MZ z dn. 18.12.2024	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%)	
Informacje z badań klinicznych		
Kryteria włączenia do badań DELIVER i EMPEROR- Preserved	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq40 lat; udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca (klasa II-IV NYHA) podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych /podmiotowych niewydolności serca \geq6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami; frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $>$40% oraz dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. NT-pro BNP \geq300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić \geq600 pg/ml. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq18 lat (w Japonii \geq20 lat); Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana \geq3 mies. przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny; Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez \geq 1 tydzień poprzedzający randomizację Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF $>$40%, przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF \leq40% w stanie stabilnym; Obecność \geq1 dowodu HF spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-mies. okresie poprzedzającym wizytę skryningową i/lub udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-mies. okresie poprzedzającym wizytę skryningową Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: $>$300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub $>$900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków.
Liczba pacjentów	Cała populacja – 6 263 DAPA – 3 131 PLC – 3 132	Cała populacja – 5 988 EMPA – 2 997 PLC – 2 991
Średni wiek (lata)	Cała populacja – 71,7 DAPA – 71,8 PLC – 71,5	Cała populacja – 72 EMPA – 71,8 PLC – 71,9
Odsetek kobiet (%)	Cała populacja – 43,9 DAPA – 43,6 PLC – 44,2	Cała populacja – 45 EMPA – 44,6 PLC – 44,7
Średnie eGFR*	61 ml/min/1,73 m ²	60,6 ml/min/1,73 m ²
Okres obs. (mediana)*	2,3 roku	2,2 roku (26,2 mies.)

	Dapagliflozyna (produkt Forxiga)			Empagliflozyna (produkt Jardiance)		
SoC (%)	DAPA	PLC		EMPA	PLC	
	<u>Diuretyki pętlowe</u>			<u>Diuretyki pętlowe</u>		
	2403 (76,7)	2408 (76,9)		Cała populacja: 4054 (67,7)		
	<u>ACEi</u>			<u>ACEi/ ARB ± ARNi</u>		
	1144 (36,5)	1151 (36,7)		2428 (81,0)	2404 (80,4)	
	<u>ARB</u>			Cała populacja: ARB (39), ACEi (40), ARNi (2)		
	1133 (36,2)	1139 (36,4)		<u>Sakubitryl-walsartan</u>		
	<u>Sakubitryl-walsartan</u>			65 (2,2)	69 (2,3)	
	165 (5,3)	136 (4,3)		<u>Beta-blokery</u>		
	<u>Beta-blokery</u>			2598 (86,7)	2569 (85,9)	
	2592 (82,8)	2585 (82,5)		<u>MRA</u>		
	<u>MRA</u>			1119 (37,3)	1125 (37,6)	
	1340 (42,8)	1327 (42,4)				
Odsetek pacjentów w klasach NYHA (%)	DAPA	PLC	(populacja)	EMPA	PLC	(populacja)
	<u>NYHA II:</u>			<u>NYHA II:</u>		
	73,9	76,6	(75,3)	81,1	81,9	(82)
	<u>NYHA III:</u>			<u>NYHA III:</u>		
	25,8	23,1	(24,4)	18,4	17,8	(18)
	<u>NYHA IV:</u>			<u>NYHA IV:</u>		
	0,3	0,3	(0,3)	0,3	0,3	(0,3)
Odsetek pacjentów w przedziałach LVEF (%)	DAPA	PLC		EMPA	PLC	
	<u>LVEF ≤49%:</u>			<u>LVEF >40% do <50%:</u>		
	34,1	33,5		33,2	33	
	<u>LVEF 50-59%:</u>			<u>LVEF ≥50% do <60%:</u>		
	36,2	35,9		34,3	34,4	
	<u>LVEF ≥60%:</u>			<u>LVEF ≥60%:</u>		
	29,7	30,7		32,5	32,5	
Średnie LVEF (%)	Cała populacja – 54,2 DAPA – 54,0 PLC – 54,3			Cała populacja – 54 EMPA – 54,3 PLC – 54,3		
Odsetek pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (AF) (%)	DAPA – 56,1 PLC – 57,3			Cała populacja – 52 (podczas skrinigu – 35%) EMPA – 51,5 PLC – 50,6		
Przerost lewej komory serca (LVH) lub powiększenie lewego przedsionka	LVH lub przerost lewego przedsionka było kryterium włączenia do badania			LVH – 10% całej populacji Jakakolwiek powiększenie wielkości/objętości lewego przedsionka – 82% całej populacji		
Stężenie NT-proBNP (mediana)	Cała populacja – 1 011 pg/ml <u>U pacjentów z AF:</u> DAPA – 1 408 pg/ml PLC – 1 987 pg/ml <u>U pacjentów bez AF:</u> DAPA – 729 pg/mL PLC – 704 pg/ml			Cała populacja – 974 pg/ml EMPA: 994,0 pg/ml PLC: 946 pg/ml		
I rzędowy punkt końcowy, n (%)	Pogorszenie niewydolności serca (zdefiniowanego jako hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej DAPA vs PLC: 512 (16,4%) vs 610 (19,5%) HR= 0,82 (95%CI: 0,73; 0,92)			Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca EMPA vs PLC: 415 (13,8%) vs 511 (17,1%) HR= 0,79 (95%CI: 0,69; 0,90)		
I rzędowy punkt końcowy - dla populacji LVEF ≥50%	DAPA vs PLC: 305 (14,8%) vs 381 (18,3%) OR=0,77 (0,66; 0,91) (Lou 2022)			EMPA vs PLC: 270 (13,5%) vs 318 (15,9%) HR= 0,83 (95%CI: 0,71; 0,98)		
Zgon z przyczyny sercowo-	DAPA vs PLC: 231 (7,3%) vs 261 (8,3%) HR=0,88 (95%CI: 0,74; 1,05)			EMPA vs PLC: 219 (7,3%) vs 244 (8,2%) HR= 0,91 (95%CI: 0,76; 1,09)		

	Dapagliflozyna (produkt Forxiga)	Empagliflozyna (produkt Jardiance)
naczyniowej, n (%)		
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej - dla populacji LVEF \geq 50%	bd	EMPA vs PLC: 126 (6,3%) vs 144 (7,2%) HR= 0,89 (95%CI: 0,70; 1,13)
Zgon niezależnie od przyczyn. n (%)	DAPA vs PLC 497 (15,9%) vs 526 (16,8%) HR=0,94 (95%CI: 0,83; 1,07)	EMPA vs PLC: 422 (14,1%) vs 427 (14,3%) HR= 1,00 (95%CI: 0,87; 1,15)
Zgon niezależnie od przyczyn - dla populacji LVEF \geq 50%	bd	EMPA vs PLC: 259 (12,9%) vs 260 (13,0%) HR=1,02 (95%CI: 0,86; 1,21)

^źródło: Anker 2020, Anker 2021

* dane dla całej populacji pacjentów badania

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

Główne różnice w kryteriach włączenia pomiędzy badaniami odnotowano w zakresie wieku pacjentów w czasie kwalifikacji: w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów od 40 r.ż., a w badaniu EMPEROR od 18 r.ż. Niemniej pomimo powyższych różnic należy zaznaczyć, iż średnia wieku pacjentów w badaniach jest zbliżona. Dodatkowo dowody strukturalnej choroby serca były obligatoryjnym warunkiem kwalifikacji w badaniu dla DAP, natomiast w badaniu dla EMP było kryterium zamiennym (i/lub) z udokumentowaną hospitalizacją HF w ostatnich 12 miesiącach, w efekcie czego, nie wszyscy pacjenci a badaniu EMPEROR mieli strukturalną chorobę serca (LVH u 10%, zmiany lewego przedsionka 82%). Ponadto do badania EMPEROR kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP >900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; podczas gdy w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków. Ostatecznie mediana stężenia NT-proBNP pomiędzy badaniami różniła się nieznacznie (DELIVER vs EMPEROR: 1011,0 pg/ml vs 994,0 pg/ml).

Proponowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów w klasie NYHA od II do IV, przy czym warto odnotować, że w obydwu badaniach odsetek pacjentów w klasie NYHA IV był znikomy i wyniósł 0,3%.

W obu badaniach włączano pacjentów z LVEF >40%. Odsetki pacjentów zaliczanych do poszczególnych zakresów LVEF wydają się zbliżone.

Wyniki obydwu badań wskazują, że zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo zarówno w pełnej populacji badania (>40% LVEF) jak i dla populacji LVEF \geq 50%. W zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAP/EMP w porównaniu z placebo w pełnej populacji badania (wyniki dla populacji dla subpopulacji LVEF \geq 50% w zakresie zgonów są dostępne tylko dla EMP, jednak również nie wykazano IS różnicy).

Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną (LVEF >50%) frakcją wyrzutową lewej komory serca nie różnicują terapii w zależności od stężenia NT-proBNP, występowania choroby strukturalnej serca czy uprzedniego zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

3.2. Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD10: I50)

Definicja

Niewydolność serca to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź

właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sody i wody.

Przewlekła niewydolność serca

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

Niewydolność serca dzieli się na :

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

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

Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), zwanej też rozkurczową PNS, jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. LVEF przyjęto na poziomie $\geq 50\%^4$.

Najczęstsze przyczyny dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF:

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

Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu wzrasta w dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej oraz w przeroście lewej komory. Wykazano związek między stężeniem BNP/NT-proBNP a wskaźnikami czynności lewej komory, takimi jak frakcja wyrzutowa, ciśnienie końcoworozkurczowe i ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej. Stężenia BNP i NT-proBNP korelują ze stopniem zaawansowania niewydolności serca, na przykład z klasą NYHA. Zwiększone stężenie BNP/NT-proBNP jest predyktorem niekorzystnego przebiegu choroby, konieczności hospitalizacji oraz zgonu sercowego. Oznaczenia BNP/NT-proBNP mogą – obok oceny klinicznej – służyć do wyodrębnienia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca kwalifikujących się do przeszczepu serca.

Rokowanie

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W związku z licznymi chorobami współistniejącymi chorzy z HFpEF są częściej hospitalizowani i częściej umierają z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Nagły zgon sercowy jest przyczyną ~64% zgonów chorych z PNS w II klasie NYHA, ~59% zgonów chorych w III klasie NYHA i ~33% w razie IV klasy NYHA.

Tabela 6. Klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association

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

Źródło: OT.4230.16.2022, mp.pl

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy.

⁴ Wskazanie we wniosku refundacyjnym odnosi się do wartości „>50%”.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Obecnie zapadalność na niewydolność serca 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 niewydolności u osób dorosłych wynosi 1%–2%. Ponieważ w badaniach uwzględnia się zwykle tylko rozpoznane przypadki, rzeczywista częstość występowania jest prawdopodobnie większa. Częstość występowania niewydolności serca zwiększa się z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku <55 lat do >10% wśród osób w wieku 70 lub więcej lat. Zasadniczo uważa się, głównie na podstawie badań obejmujących hospitalizowanych pacjentów, że wśród osób z niewydolnością serca u mniej więcej 50% występuje HFrEF, a u pozostałych 50% HFpEF/HFmrEF. W rejestrze ESC (ESC Long-Term Registry) w warunkach ambulatoryjnych stwierdzono, że u 60% pacjentów występowała HFrEF, u 24% HFmrEF, a u 16% HFpEF. Kobiety stanowią nieco ponad połowę pacjentów.

Źródło: PTK 2022

W tabeli poniżej podano liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: I50 (kod główny, z podkodami) na podstawie danych z bazy SWIAD.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem niewydolność serca (ICD-10: I50) w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: I50 wraz z podkodami	< 18 lat	2 349	2 193	2 597	2 669	3 112
	≥ 18 lat	900 385	826 938	851 586	876 891	985 481
	Ogółem	902 718	829 116	854 157	879 540	988 575

Zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, powyższe wartości liczebności określone kodem ICD-10 będą jeszcze pomniejszone o odsetki:

- chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory serca powyżej 50%;
- chorych z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka
- chorych ze stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (\geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków).
- chorych z utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Przyjmując odsetki wykorzystane w oszacowaniach wnioskodawcy, liczebność populacji osiągnie wartość 127 367 pacjentów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- European Society of Cardiology (ESC),
- Canadian Heart Failure Society (CHFS),
- Canadian Cardiovascular Society (CCS),
- American College of Cardiology (ACC),
- American Heart Association (AHA).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.12.2024 r. Ze względu na fakt, iż substancje czynne z grupy flozyn, w tym dapagliflozyna (produkt Forxiga) oraz empagliflozyna (produkt Jardiance) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40% zostały zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2022 r. i 2023 r., na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono opracowania wytycznych klinicznych z okresu ostatnich 3 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wytycznych PTK 2022 i ESC 2021 (europejskie), w populacji pacjentów z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków oraz podtrzymanie terapii chorób współistniejących. Leków z grupy inhibitorów SGLT2 wymieniane są w kontekście leczenia współistniejącej cukrzycy typu 2. W aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku (oraz PTK

2023) sformułowano dodatkowe zalecenie dot. inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna), które są zalecane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa: I, Poziom: A).

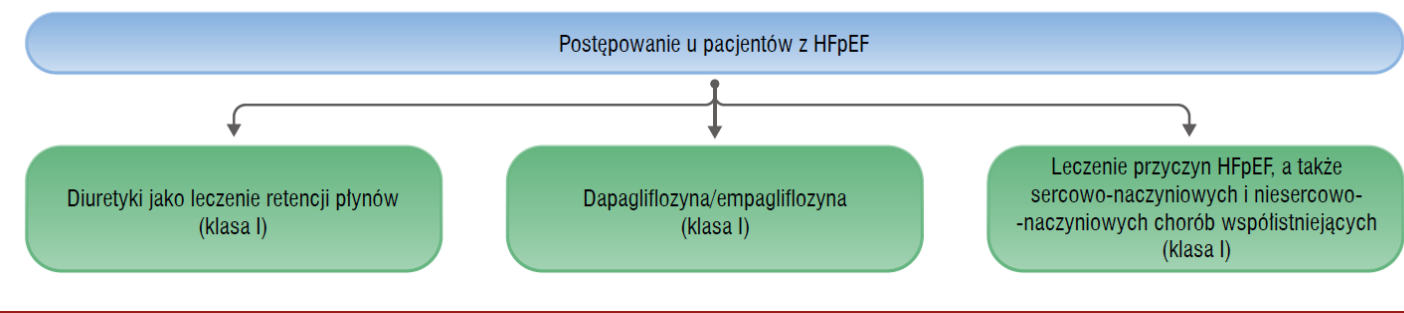
Zgodnie z zalecaniami towarzystw z USA – ACC/AHA/HFSA 2022 i ACC 2023, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń I), wskazuje się, iż w leczeniu HFpEF można rozważyć zastosowanie ARB, MRA oraz ARNI (klasa zaleceń IIb). Inhibitory SGLT2 mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W wytycznych praktyki klinicznej ACC 2023 wskazano, aby unikać rutynowego stosowania beta-blokerów w przypadku braku istotnych wskazań do ich zastosowania, a w wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022 opisano, że u pacjentów z HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór.

W żadnym z włączonych dokumentów nie formułowano zaleceń dla HFpEF zależnie od klasyfikacji niewydolności serca wg skali NYHA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p>PTK 2022 / ESC 2021 (Polska / Europa)</p>	<p>Wytyczne PTK bazują na wytycznych ESC (European Society of Cardiology) z 2021 r., dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</u></p> <p>Ze względu na brak zaleceń dotyczących leczenia modyfikującego chorobę leczenie powinno być ukierunkowane na zmniejszanie objawów zastoju za pomocą diuretyków. Preferowane są diuretyki pętlowe, chociaż w leczeniu nadciśnienia tętniczego przydatne mogą być tiazdy. Zmniejszenie masy ciała u otyłych pacjentów oraz zwiększenie aktywności fizycznej może spowodować dalszą poprawę objawów i wydolności fizycznej, a więc należy je rozważyć u odpowiednich pacjentów. Ważne jest, aby identyfikować i leczyć czynniki ryzyka, przyczyny HFpEF oraz choroby współistniejące (np. nadciśnienie tętnicze, CAD, amyloidozę oraz wady zastawkowe serca).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <table border="1" data-bbox="448 494 1164 774"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa^a</th> <th>Poziom^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych</p> <p>Skróty: HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <p>Należy odnotować, że amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) opowiedziała się za stosowaniem połączenia sakubitrylu i walsartanu oraz spironolaktonu u pacjentów, u których LVEF jest „mniejsza niż prawidłowa”. Te stwierdzenia dotyczą zarówno kategorii HFmrEF, jak i HFpEF.</p> <p>W dokumencie stosowanie inhibitorów SGLT2 (kotransporter sodowo-glukozowy typu 2) zaleca się w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z niewydolnością serca z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, schyłkowej dysfunkcji nerek i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa: I, Poziom: A)</p> <p>Klasa rekomendacji:</p> <p>I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Jest zalecana lub wskazana.</p> <p>II – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne:</p> <p>IIa – Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Należy rozważyć.</p> <p>IIb – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Może być rozważona</p> <p>III – Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Nie jest rekomendowana.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub z metaanaliz.</p> <p>B – Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</p> <p>C – Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p>	Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I	C	Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C
Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b								
U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (zob. odpowiednie rozdziały niniejszego dokumentu)	I	C								
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [137]	I	C								
<p>Aktualizacja ESC 2023 / PTK 2023 (Polska / Europa)</p>	<p><u>Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca</u></p> <p>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: I, Poziom: A)</p>									

	 <p>Inhibitory SGLT2 (dapagliflozynę lub empagliflozynę) zaleca się również u pacjentów z HFmrEF (Klasa: I, Poziom: A), a także u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą niewydolnością nerek (Klasa: I, Poziom: A) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Klasa rekomendacji i poziom dowodów – j.w. dla PTK 2022 / ESC 2021</p>	
<p>AHA/ACC/HFSA 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>U pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje zatrzymanie płynów, diuretyki są zalecane w celu zmniejszenia zastoju krwi, złagodzenie objawów i zapobiegania pogorszeniu HF. Klasa rekomendacji: 1. Poziom dowodów: B-NR.</p> <p><u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)</u></p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z HFpEF i nadciśnieniem powinni mieć tak dobrane leki, aby osiągnąć wynik ciśnienia krwi zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej, aby zapobiec zachorowalności. Klasa rekomendacji: 1. Poziom dowodów: C-LD. • u pacjentów z HFpEF, SGLT2i mogą być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu HF i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: B-R • u pacjentów z HFpEF, postępowanie z migotaniem przedsionków (AF) może być przydatne w celu poprawy objawów. Klasa rekomendacji 2 a. Poziom dowodów: C-EO. • u wybranych pacjentów z HFpEF, MRAs może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji szczególnie wśród pacjentów z LVEF którzy mają spektrum w dolnej granicy. Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R. • u wybranych pacjentów z HFpEF stosowanie ARB może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF którzy mają spektrum w dolnej granicy. Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R. • u wybranych pacjentów z HFpEF, ARNi może być rozważony w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie wśród pacjentów z LVEF na dolnej granicy tego spektrum. Klasa rekomendacji 2b. Poziom dowodów: B-R. • u pacjentów z HFpEF, rutynowe stosowanie azotanów lub inhibitorów fosfodiesterazy 5 w celu zwiększenia aktywności lub QOL jest nieskuteczne. Klasa rekomendacji:3 bez korzyści. Poziom dowodów: B-R. <p>Poniżej rycina dotycząca leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową: (*Większa korzyść u pacjentów z LVEF bliższą 50%)</p>	

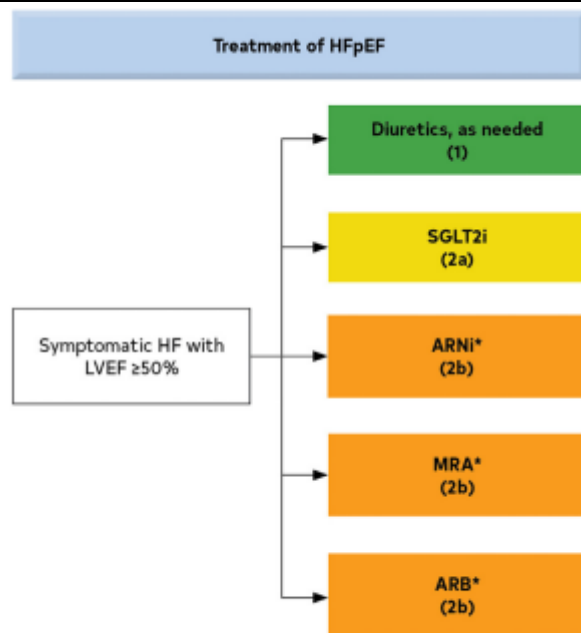


Figure 12. Recommendations for Patients With Preserved LVEF ($\geq 50\%$)

Ponadto, w dokumencie w komentarzu do sformułowanych rekomendacji opisano, że w celu kontroli nadciśnienia w HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór. W przypadku stosowania SGLT2i zauważono, że na podstawie badania oceniającego stosowanie empagliflozyny w analizie podgrup według EF korzyść w pierwotnym punkcie końcowym nie miała istotnej interakcji z podgrupami LVEF (<50%, 50%–<60% i >60%), (choć wystąpił sygnał mniejszej korzyści w pierwotnym złożonym punkcie końcowym, pierwszej i nawracającej hospitalizacji z powodu HF przy wyższych LVEF >62,5%).

Klasa rekomendacji:

Klasa I-silna.

- Jest rekomendowana; Jest wskazana/użyteczna/efektywna/korzystna; Powinna być użyta;
- Frazy porównawczo-efektywnościowe (Leczenie/strategia A jest rekomendowana/wskazana jest preferowana w leczeniu B; Leczenie B powinno być wybierane zamiast leczenia B)

Klasa II a (umiarkowana).

- Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Jest uzasadnione; Może się przydać/być efektywne/być korzystne.
- Frazy porównawczo-efektywnościowe: Leczenie /strategia A jest prawdopodobnie rekomendowana /wskazana w wyborze leczenia B; Jest to uzasadniony wybór leczenia A zamiast leczenia B

Klasa II b (słaba)

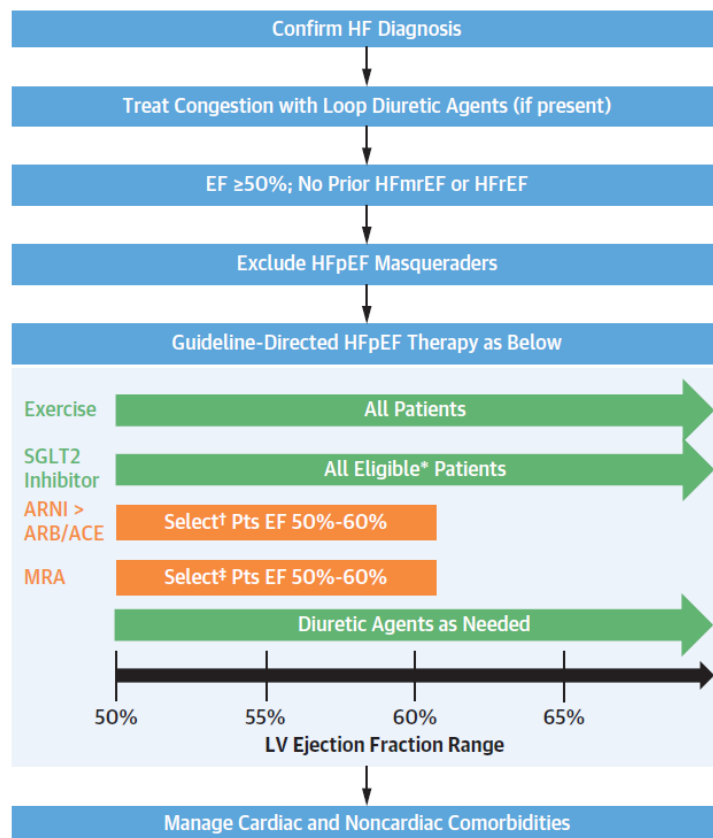
- Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Może być uzasadnione; Może być rozważona; Pożyteczna/efektywna w niejasnych/niezrozumiałych/niepewnych lub gdy nie ma podstaw

Klasa III. Bez korzyści (umiarkowana)

- Generalnie (LOE A lub B jedynie używane)
- Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Nie jest rekomendowana; Nie jest wskazana/używana/ efektywna/korzystna; Nie powinna być używana

	<p>Klasa III szkodliwa (silna)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji: Potencjalnie szkodliwa; Powodująca szkodę; powiązana z nadmiarem zachorowalności/ śmiertelności; nie powinna być używana <p>Poziom dowodów:</p> <p>A - wysokiej jakości dowody: pochodzące z więcej niż 1 badania RCT, metaanalizy wysokiej jakości zawierające badania RCTs, jedno lub więcej badań RCTs kombinowanych z wysokiej jakości badaniami rejestracyjnymi,</p> <p>B-R - umiarkowanej jakości dowody, pochodzące z 1 lub więcej badań RCTs, metaanalizy z umiarkowanej jakości badaniami RCTs,</p> <p>B-NR - umiarkowanej jakości dowody pochodzące z 1 lub więcej dobrze wykonanych, zaprojektowanych nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych,</p> <p>C-LD - Randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne lub rejestracyjne badania z ograniczeniami w projektowaniu lub wykonaniu, metaanalizy pewnych badań, badania humanistyczne lub mechaniczne w obrębie badań na ludziach,</p> <p>C-EO - Konsensus opinii ekspertów bazujący na doświadczeniach klinicznych</p>
<p>ACC 2023 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dla klinicystów - HFpEF</u></p> <p>Po potwierdzeniu diagnozy i wykluczeniu alternatyw, leczenie powinno koncentrować się na zmniejszeniu zastoju krwi i optymalnym leczeniu współistniejących chorób serca i innych. We wszystkich przypadkach pacjenci powinni otrzymać wskazówki dotyczące modyfikacji stylu życia.</p> <p>W oparciu o skumulowane dowody skuteczności, wszyscy pacjenci z objawową HFpEF w przypadku braku przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji powinni być leczeni inhibitorami SGLT2. W przypadku osób, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania inhibitorów SGLT2, szczególnie tych z nadciśnieniem tętniczym, LVEF poniżej normy, podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych lub niedawną hospitalizacją z powodu HF, zalecamy dodanie ARNI (lub zastąpienie inhibitora ARB/ACE przez ARNI). W przypadku osób bez zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (eGFR <45 ml/min/1,73 m²) odpowiedni może być również schemat 3-lekowy z dalszym dodaniem MRA. Należy rozważyć odstawienie beta-blokerów w leczeniu nadciśnienia tętniczego, u pacjentów bez istotnych wskazań do ich stosowania, zastępując je alternatywnymi lekami opartymi na dowodach (np. ARNI i MRA). Biorąc pod uwagę potencjalną wrażliwość na objętość płynów u pacjentów z HFpEF, można rozważyć zmniejszenie dawki diuretyków pętlowych po wprowadzeniu inhibitorów SGLT2, ARNI i MRA (zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu), aby zapobiec nadmiernemu odwodnieniu, niedociśnieniu lub pogorszeniu funkcji nerek.</p> <p>Poniżej przedstawiono zawarty w dokumencie sugerowany algorytm postępowania w HFpEF:</p>

CENTRAL ILLUSTRATION Suggested Management Algorithm for HFpEF



Desai AS, et al. J Am Coll Cardiol HF. 2023;11(6):619-636.

*No type 1 diabetes mellitus, estimated glomerular filtration rate (eGFR) >20 mL/min/1.73 m², no history of diabetic ketoacidosis (DKA).
[†]Elevated natriuretic peptides levels or at high risk of heart failure (HF) hospitalization or with need for additional blood pressure (BP) control.
[‡]Elevated natriuretic peptides levels or at high risk of HF hospitalization or with need for additional BP control with eGFR >30 mL/min/1.73 m² and K <5.0 and compliant with monitoring. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; EF = ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricular; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; Pts = patients; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.

Powoływano się na rekomendacje i ich klasyfikacje zawarte w dokumencie ACC/AHA/HFSA 2022

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

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

44.0 inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone:

- benazepryl (brak refundacji od 01.01.2025);
- cilizapryl;
- enalapryl;
- lizynopryl;
- lizynopryl + amlodypina;
- lizynopryl + hydrochlorotiazyd;
- peryndopryl;
- peryndopryl + amlodypina;
- peryndopryl + indapamid;
- quinapryl;
- ramipryl;
- ramipryl + felodypina;
- ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- tert-butylamin perindoprilu
- tert-butylamin perindoprilu + amlodypina
- tert-butylamin perindoprilu + indapamid

45.0 antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone:

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

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

- acebutolol;
- bisoprolol;
- karwedilol;

- metoprolol;
- nebiwolol;

37.0 leki moczopędne – pętłowe: furosemid;

38.0 antagoniści aldosteronu: spironolakton.

31.1 inne leki kardiologiczne – iwabradyna: iwabradyna

Powyższe substancje są refundowane w ramach refundacji aptecznej. Substancje lecznicze znajdujące się w grupie limitowej 31.1, 44.0 i 37.0 są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej. Wszystkie leki znajdujące się w grupach limitowych 45.0 i 38.0 są finansowane z poziomem odpłatności 30%. W grupie limitowej 40.0 leki finansowane są z poziomem odpłatności ryczałtowej bądź 30% poziomem odpłatności.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo, tj. kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie diuretyków pętlowych, leków z grupy ACEI (lub ARB) i beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów	<p>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.</p> <p>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 konkrowanie 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.</p>	Wybór zasadny

Pełne uzasadnienie doboru komparatorów znajduje się w APD wnioskodawcy w rozdz. 4.1.

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

W przypadku ocenianej w Agencji innej flozyny, tj. empagliflozyny wnioskodawca przyjął również ten sam komparator.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była 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 ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą niewydolnością serca 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 ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>50% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP). W przypadku braku badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań w zakresie populacji o pacjentów z LVEF 40-50%	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki, • badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska (*wykluczono również badania przeprowadzone jedynie w krajach azjatyckich), • badania efektywności praktycznej z krótkim okresem obserwacji (<3 miesiące); • badania, w których liczebność populacji chorych stosujących badany lek była mniejsza niż 50, • nieadekwatny cel badania, • badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia lub badania, w której na podstawie dostępnymi informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub typu niewydolności serca). 	Brak uwag
Interwencja	dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii		
Komparatory	kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej		
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy (główny) punkt końcowy – punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu niewydolności serca lub złożony punkt końcowy uwzględniający istotne klinicznie punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgon niezależnie od przyczyny, ○ zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, ○ hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ○ pilna wizyta z powodu niewydolności serca, ○ nerkowe punkty końcowe, ○ jakość życia; <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane. 		
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, 		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane, • z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.</p> <p>Do przeglądu badań/opracowań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub <i>the Cochrane Library</i>), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</p>		
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).		

Ponadto w ramach wyszukiwania badań oceniających efektywność praktyczną, wnioskodawca założył rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>50% (bez względu na obecność zmian strukturalnych w sercu i wartość NT-proBNP). Podobnie, w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla dapagliflozyny poszukiwano badań efektywności klinicznej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>50%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na analizowane punkty końcowe.

Dodatkowo, ze względu to, że niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF >50%) może być oceniana razem z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 40-50%), oraz biorąc pod uwagę dotychczasowy brak dowodów naukowych w tych populacjach chorych, wnioskodawca założył rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań w zakresie populacji o pacjentów z LVEF 40-50% w przypadku braku badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination*. Jako datę wyszukiwania podano 24.06.2024 r.

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

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzi wykorzystanie hasła dotyczącego innego produktu leczniczego „xigduo” będącego lekiem dwuskładnikowym, zarejestrowanym do stosowania w cukrzycy typu 2, który poza dapagliflozyną zawiera również metforminę.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase (przez Ovid) i CENTRAL z zastosowaniem haseł dotyczących populacji, interwencji i typu badania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.11.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację *Addo B, Agyeman W, Ibrahim S, Berchie P. Dapagliflozin in Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis on Functional Capacity, Symptoms, and Safety Outcomes. Am J Cardiovasc Drugs Nov 2024;24(6):753-773* (opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego).

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych opisał wyniki ww. publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie pierwotne z randomizacją – DELIVER (Solomon 2022 – publikacja główna; pełen wykaz 57. publikacji włączonych dla tego badania znajduje się w tab. 71 w rozdz. 14.9. AKL wnioskodawcy),
- dwa badania RWE (Riaz 2023 i Riaz 2024),
- 13 badań wtórnych (Banerjee 2023, Cheema 2023, Chen 2023, Hasan 2023, Ismayl 2023, Jaiswal 2023, Lin 2022, Lou 2022, NICE 2023, Shah 2024, Treeware 2023, Usman 2023 i Wang 2022).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił trzy badania niespełniające zdefiniowanych kryteriów, które nie zostały włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie definicji populacji docelowej – PRESEVED-HF, DETERMINE, Asif 2024.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
DELIVER <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (międzynarodowe) - dwuramienne - randomizowane - podwójnie zaślepione - hipoteza: <i>superiority</i> - okres obserwacji: mediana 2,3 roku - interwencje: Grupa DAPA – 10 mg, 1x dz., dodane do dotychczasowej terapii Grupa PLC – placebo 1x dz. Dodane do dotychczasowego leczenia 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • możliwość wyrażenia świadomej zgody na piśmie; • mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 40 lat; • udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca (klasa II-IV NYHA) podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych /podmiotowych niewydolności serca ≥ 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami; • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $>40\%$ i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka)* udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. • NT-pro BNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; • pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; nie mogą być w trakcie dożylnego leczenia niewydolności serca (łącznie z diuretykami) przez przynajmniej 12 godzin przed włączeniem i 24 godziny przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu I; • eGFR <25 mL/min/1,73 m² na pierwszej wizycie; • ciśnienie skurczowe < 95 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg w przypadku braku leczenia ≥ 3 lekami obniżającymi ciśnienie lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), ablacja trzepotania/migotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki w ciągu 12 tygodni przed włączeniem. Przed włączeniem pacjenci o powyższej charakterystyce, muszą przejść kwalifikacyjne badanie echokardiograficzne i/lub badanie rezonansem magnetycznym serca co najmniej 12 tygodni po wydarzeniu; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita liczba zdarzeń pogorszenia niewydolności serca lub zgonów sercowo-naczyniowych, • zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji objawów w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) w 8. miesiącu, (skala od 0 do 100 pkt – wyższa punktacja oznacza mniej objawów i fizycznych ograniczeń) • zmiany eGFR • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia dapagliflozyną lub placebo • wybrane inne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja trzepotania/migotania przedsionków i naprawa/wymiana zastawki; niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych czynników: rozpoznana kardiomiopatia naciekająca (np. amyloidoza, sarkoidoza, chłoniak, włóknienie endomiokardialne), czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, rozpoznana genetyczna kardiomiopatia przerostowa lub kardiomiopatia przerostowa zwężająca, arytmogenna kardiomiopatia/dysplazja prawej komory lub nieskorygowana pierwotna choroba zastawkowa <p><u>Liczba pacjentów:</u> DAPA – 3 131 pacj. PLA – 3 132 pacj.</p>	
<p>* Choroba strukturalna serca można być zdefiniowana następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - powiększenie lewego przedsionka oraz obecność ≥ 1 z poniższych: szerokość lewego przedsionka (średnica) $\geq 3,8$ cm lub długość lewego przedsionka $\geq 5,0$ cm, lub powierzchnia lewego przedsionka ≥ 20cm, lub objętość lewego przedsionka ≥ 55mL lub wskaźnik objętości ≥ 29 mL/m; - przerost lewej komory przy grubości przegrody lub ściany tylnej $\geq 1,1$ cm; 			

Szczegółowy opis wskazanych badania znajduje się w rozdziale 14.2 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.1.1 (opracowania wtórne) AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 8 AKL i rozdz. II.2 uzupełnień do analiz wnioskodawcy (badania efektywności praktycznej. Opisy badań dodatkowych zawarto w rozdz. 7, 14.3 i 14.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Wybrane dane demograficzne pacjentów z badania DELIVER

Cecha	DELIVER	
	DAPA, n (%) N = 3 131 pacj.	PLA, n (%) N = 3 132 pacj.
Wiek, średnia (\pm SD)	71,8 \pm 9,6	71,5 \pm 9,5
Kobiety	1 364 (43,6)	1 383 (44,2)
Klasa czynnościowa NYHA		
II	2 314 (73,9)	2 399 (76,6)
III	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)
Grupa LVEF		
$\leq 49\%$	1 067 (34,1)	1 049 (33,5)
50-59%	1 133 (36,2)	1 123 (35,9)
$\geq 60\%$	931 (29,7)	960 (30,7)
Średnia LVEF, % (\pm SD)	54,0 \pm 8,6	54,3 \pm 8,9
Leczenie niewydolności serca		
Diuretyki pętłowe	2 403 (76,7)	2 408 (76,9)
ACEi	1 144 (36,5)	1 151 (36,7)
ARB	1 133 (36,2)	1 139 (36,4)
Sakubityl-walsartan	165 (5,3)	136 (4,3)
Beta-blokery	2 592 (82,8)	2 585 (82,5)
MRA	1 340 (42,8)	1 327 (42,4)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	1 758 (56,1)	1 794 (57,3)

Cecha	DELIVER	
	DAPA, n (%) N = 3 131 pacj.	PLA, n (%) N = 3 132 pacj.
Mediana NT-proBNP (IQR), pg/mL:		
Pacjenci bez AF/AFL	729 (472, 1299)	704 (467, 1265)
Pacjenci z AF/AFL	1 408 (956, 2256)	1 387 (965,5, 2180,5)
Cukrzyca typu 2	1 401 (44,7)	1 405 (44,9)
eGFR <60 ml/min/1,73 m²	1 516 (48,4)	1 554 (49,6)
AF - migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation), AFL - trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter)		

Tabela 13. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych w analizie skuteczności we włączonym badaniu DELIVER

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

Źródło: AWA OT.4230.21.2021

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie DELIVER oceniono za pomocą skal Jadad oraz Cochrane. W skali Jadad oceniono je na badanie wysokiej jakości (otrzymało maksymalną punktację). Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie w skali Cochrane.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu DELIVER przeprowadzona przez wnioskodawcę na podstawie Cochrane Handbook

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa, stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedni głosowej lub internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów).
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Wszystkie potencjalne epizody pogorszenia niewydolności serca oraz zgony oceniane były przez członków komitetu ds. zdarzeń klinicznych, którzy nie byli świadomi do jakiej grupy (ramienia badania) należy danych pacjent, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami*.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Badania uwzględnione w analizie efektywności praktycznej oceniano wg skali NOS. Badania Riaz 2023 i Riaz 2024 oceniono na 7 pkt (maksymalna możliwa ocena to 9 pkt). W obu badaniach punkty odjęto ze względu na brak informacji o czasie obserwacji (brak możliwości określenia, czy był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne) oraz brak wykazania, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania.

Szczegółowa ocena jakości badań oraz opracowań wtórnych wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 14.1 AKL wnioskodawcy. Większość z nich w skali AMSTAR 2 otrzymała ocenę jakości niską lub krytycznie niską, jedynie Shah 2024 oceniono na przegląd umiarkowanej jakości.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił krytyczną ocenę badań pierwotnych i opracowań wtórnych włączonych do analizy w rozdziale 14.11 AKL wnioskodawcy.

Nie przeprowadzono oceny jakości badań włączonych dodatkowo do analizy – PRESERVED-HF, DETERMINE, Asif 2024.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Wnioskodawca w ramach rozdziału obejmującego ograniczenia (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy) przeprowadził dyskusję dot. badań włączonych do analizy. Wskazano, że badanie DELIVER należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń. Wskazano, że badanie DELIVER pomimo populacji szerszej niż populacja wnioskowana stanowi najlepsze źródło danych klinicznych dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak innych badań przeprowadzonych w analizowanej populacji chorych, oceniających twarde punkty końcowe.
- W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 3 badania: PRESERVED-HF, DETERMINE-Preserved i Asif 2024. Badania te nie zostały włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak spełnienia kryteriów włączenia w zakresie definicji populacji docelowej.

Uwagi analityków: Nie przedstawiono oceny jakości badań dodatkowych PRESERVED-HF, DETERMINE i Asif 2024.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu DELIVER znaczną część pacjentów stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2 (DAPA vs PLC 44,7% vs 44,9%), jak również pacjenci z niewydolnością nerek (średnie eGFR w badaniu wyniosło 61,19 ml/min/1,73 m²). Należy zaznaczyć, że cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek są stanami przenikające się wzajemnie, które również samodzielnie są wskazanymi do stosowania ocenianego leku, co może mieć wpływ na uzyskiwane efekty leczenia dapagliflozyną w badaniu.
- Liczebność pacjentów z niewydolności klasy IV NYHA była bardzo niewielka (w sumie 18 pacj. w całym badaniu, ok. 0,3%) i subpopulację tą połączono w analizie razem z grupą pacjentów z PNS klasy III, dlatego dane o skuteczności i bezpieczeństwie dla tych pacjentów są ograniczone, co wskazano również w ChPL Forxiga.
- W przybliżeniu 18% pacjentów w całym badaniu miało w historii odnotowaną wartość LVEF na poziomie 40% lub mniej.
- W populacjach w badaniach efektywności praktycznej znajdowali się również pacjenci z HFrEF, którzy stanowili ok 10% pacj. w badaniu Riaz 2023 i 9% w badaniu Riaz 2024 spośród pacjentów leczonych dapagliflozyną.
- Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedłożył wyniki jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Natomiast w analizie ekonomicznej modelowane wartości użyteczności przeprowadzono na podstawie danych o jakości życia dla indywidualnych pacjentów z badania klinicznego DELIVER z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedłożył dane w zakresie jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, niemniej przedłożone dane pochodzą z nieopublikowanego źródła (od podmiotu odpowiedzialnego), tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review i są trudne do weryfikacji. Nie przeprowadzono statystycznej analizy wyników jakości życia ocenianej z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w ramach badania DELIVER.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak wyników w subpopulacji chorych z LVEF>50% w badaniu DELIVER (dostępne jedynie wyniki w dwóch subpopulacjach LVEF 50-59% oraz LVEF>60%) oraz brak innych dowodów naukowych w analizowanej populacji dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z: NYHA II-IV, LVEF ≥50%, powiększeniem lewego przedsionka lub przerostem lewej komory, oraz NT-proBNP ≥300 pg/ml (w przypadku obecności migotania przedsionków: ≥600 pg/ml).”

Uwaga Agencji: Wyniki w subpopulacjach przedstawiono tylko dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Subpopulację pacjentów zgodnych z wnioskiem (pod względem wartości LVEF ≥50%) stanowiło ok. 66% pacjentów z badania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W związku z trwającym procesem refundacyjnym dla leku Jardiance (empagliflozyna), który może stanowić dodatkowy komparator dla wnioskowanej technologii, Agencja wezwała wnioskodawcę w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych do przedłożenia dodatkowych porównań względem leku Jardiance. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono porównawczej oceny efektywności klinicznej dapagliflozyny z empagliflozyną. Niemniej w ramach niniejszej AWA przeprowadzono zestawienie charakterystyk badań DELIVER (dla leku Forxiga) oraz EMPEROR (dla

leku Jardiance), a także głównych punktów końcowych. Szczegóły zawarto w rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA.

- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie określono wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID, minimal clinically important difference) dla niektórych punktów końcowych.
- Analiza bezpieczeństwa obejmująca raportowane zdarzenia niepożądane odnosi się jedynie do pełnej populacji z badania DELIVER, czyli populacji szerszej niż wnioskowana obejmującej pacjentów z LVEF >40%.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie DELIVER

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

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

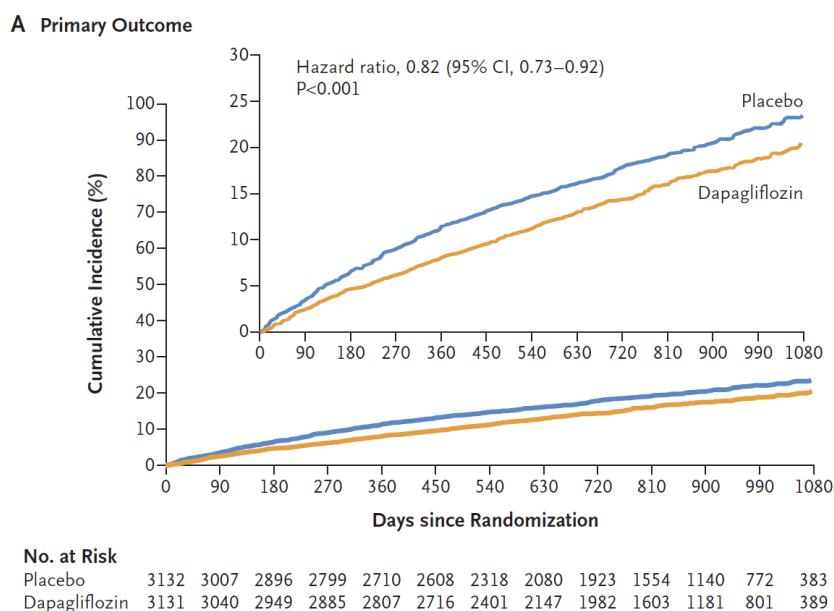
Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy: pogorszenie HF – okres obserwacji 2,3 roku

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	Pełna populacja badania							
	3131	512 (16,4)	3132	610 (19,5)	0,82 (0,73; 0,92) p<0,001	0,81 (0,71; 0,92) p= 0,001	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,001	33 (20; 82)
	Subpopulacja LVEF 50-59%							
	1133	174	1123	211	0,79 (0,65–0,97)	0,78 (0,63; 0,98)*	-	-
	Subpopulacja LVEF ≥60%							
	931	131	960	170	0,78 (0,62–0,98)	0,76 (0,59; 0,98)*	-	-
Subpopulacja LVEF ≥50% *								
2064	305 (14,8)	2083	381 (18,3)	-	0,77 (0,66; 0,91), p<0,05	-	-	

* Lou 2022

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

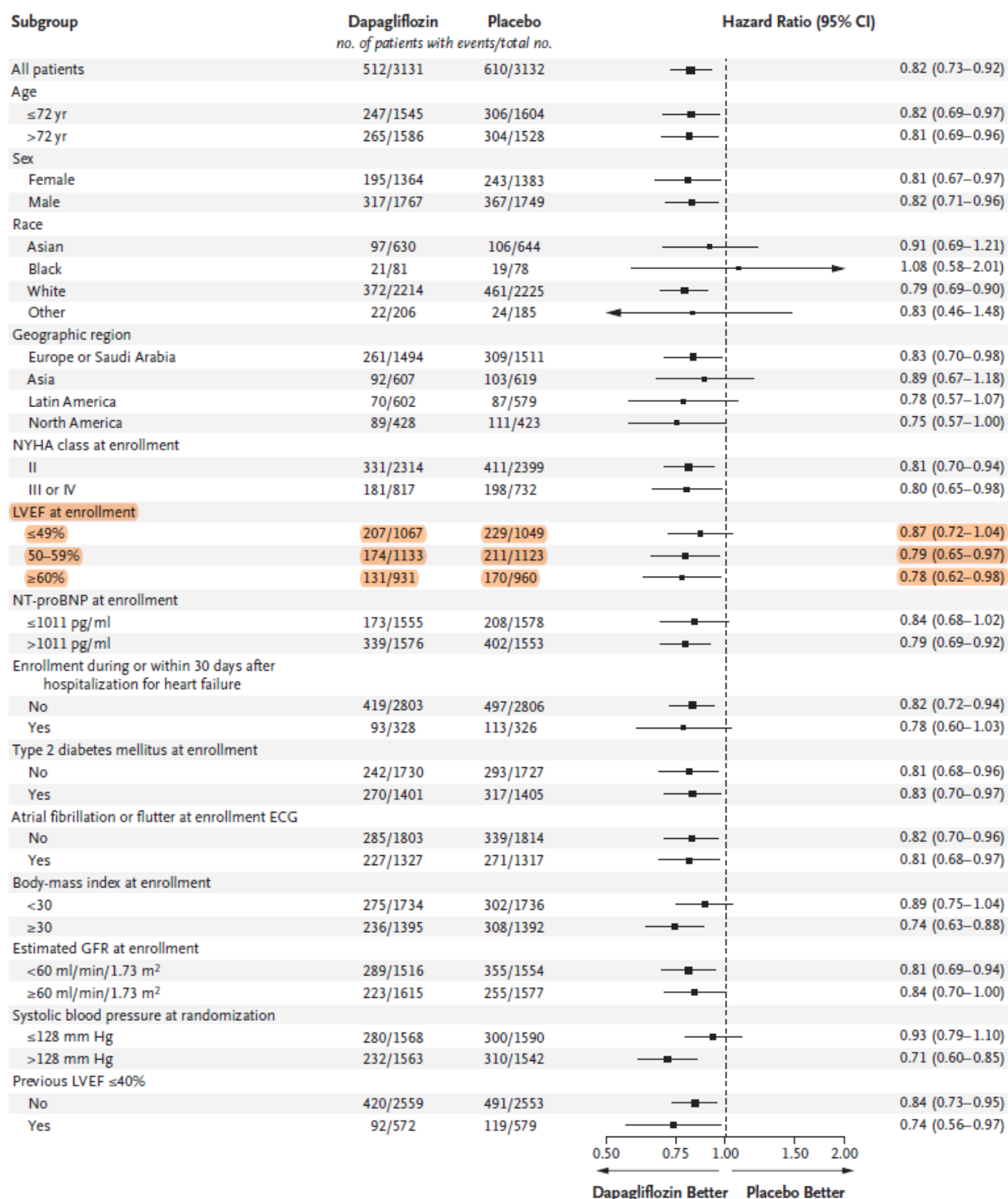
Poniżej zaprezentowano wykres czasu do wystąpienia złożonego punktu końcowego.



Rysunek 1. Analiza skuteczności – złożony punkt końcowy: pogorszenie HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (źródło: AKL Solomon 2022)

W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę złożonego punktu końcowego w podgrupach chorych w zależności m.in. od wieku (≤ 72 lat, > 72 lat), płci, poziomu białka NT-proBNP, cukrzycy typu 2, klasy NYHA (grupy: II oraz III – IV), w tym też poziomu LVEF (grupy: $\leq 49\%$, $50-59\%$, $\geq 60\%$).

Na podstawie głównej publikacji Solomon 2022 dla badania DELIVER, zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były istotne statystycznie na korzyść leku w zarówno w grupie LVEF $50-59\%$ jak i LVEF $\geq 60\%$, redukcja ryzyka wystąpienia punktu końcowego wyniosła odpowiednio HR=0,79 [95%CI: 0,65; 0,97]; HR=0,78 [95%CI: 0,62; 0,98]. Wynik dla populacji łącznej LVEF $> 50\%$ wnioskodawca wskazał na podstawie przeglądu systematycznego Lou 2022, gdzie również wskazano istotną różnicę na korzyść dapagliflozyny względem placebo, OR=0,77 (95%CI: 0,66; 0,91), $p<0,05$.



Rysunek 2. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego w predefiniowanych podgrupach – pomarańczowym kolorem zaznaczono wyniki dla podgrup wydzielonych ze względu na LVEF (Solomon 2022)

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego zawiera AKL wnioskodawcy na str. 66-67. Analiza czasu do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz analiza w różnych punktach czasowych znajduje się w AKL wnioskodawcy str. 62.

Zgon

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF >40%), szerszej od wnioskowanej. Zgodnie z wynikami badania w DELIVER zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (mediana) wiązało się z:

- redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 6% (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 1,07]);
- redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12% (HR=0,88 [95%CI:0,74; 1,05]).

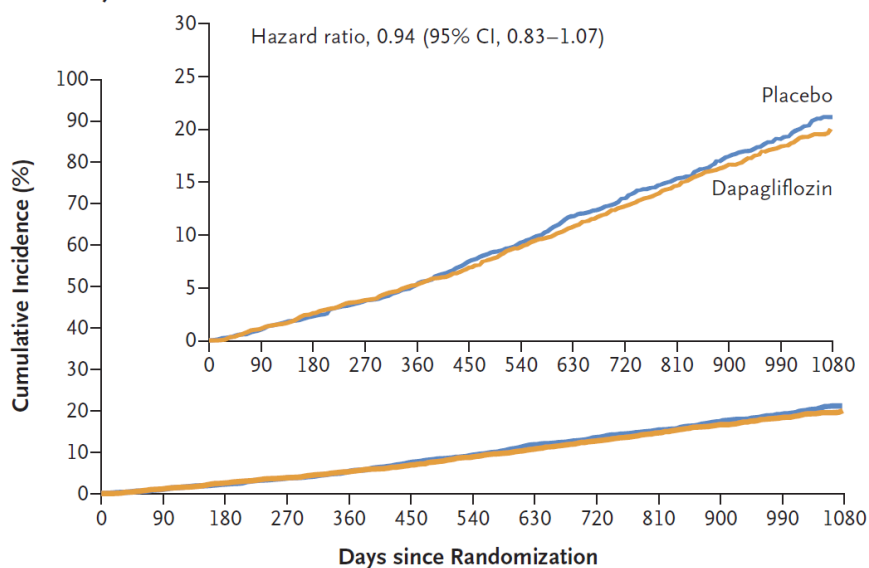
Żaden z powyższych wyników nie osiągnął istotności statystycznej. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – zgon – okres obserwacji 2,3 roku (Solomon 2022)

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

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

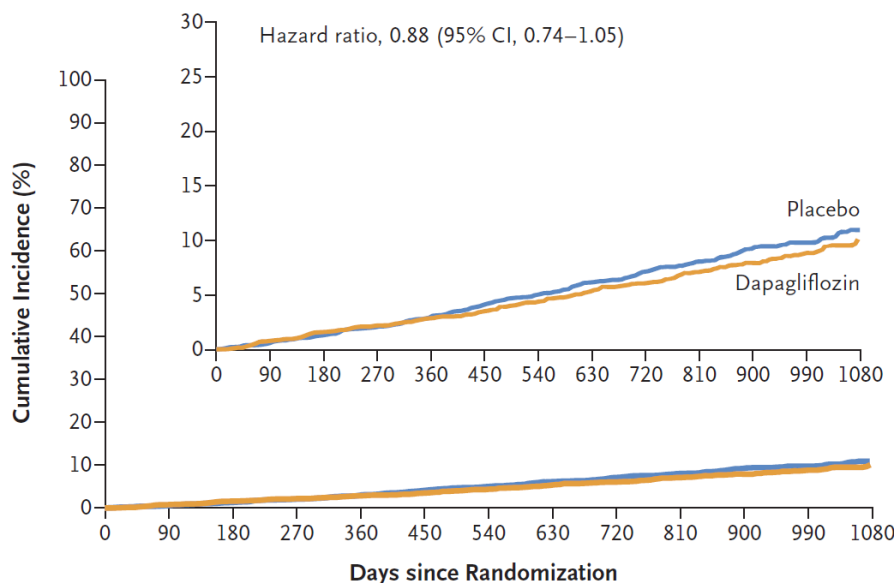
D Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	3132	3097	3058	3012	2962	2877	2575	2319	2161	1762	1309	910	451
Dapagliflozin	3131	3093	3048	3009	2962	2895	2587	2342	2174	1778	1314	905	443

Rysunek 3. Zgony niezależnie od przyczyny (Solomon 2022)

C Death from Cardiovascular Causes**No. at Risk**

Placebo	3132	3096	3054	3008	2957	2872	2570	2314	2157	1759	1306	910	451
Dapagliflozin	3131	3091	3046	3006	2960	2892	2584	2339	2171	1775	1312	903	441

Rysunek 4. Zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej (Solomon 2022)

Wyniki analizy liczby pacjentolat w zakresie zgonu w pełnej populacji badania zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 69 (zgon niezależnie od przyczyny) oraz na str. 77 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF >40%), szerszej od wnioskowanej. Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie obserwacji (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21% (HR=0,79, p<0,05). Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 22% w porównaniu z grupą placebo. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (Solomon 2022)

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

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

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie hospitalizacji HF lub pilnej wizyty HF zawiera AKL wnioskodawcy na str. 73. Analiza czasu do pierwszego osiągnięcia istotności statystycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz analiza w różnych punktach czasowych znajduje się w AKL wnioskodawcy str. 70.

Hospitalizacja HF

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF >40%), szerszej od wnioskowanej. 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, p<0,05). Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 24% w porównaniu z grupą placebo. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacja HF – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (Solomon 2022)

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

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

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie hospitalizacji HF zawiera AKL wnioskodawcy na str. 74.

Pilna wizyta HF

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF >40%), szerszej od wnioskowanej. Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) nie wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka pilnej wizyty z powodu HF (HR=0,76, 95%CI: 0,55; 1,07). Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacja HF lub pilna wizyta HF – analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku

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

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

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie pilnej wizyty HF zawiera AKL wnioskodawcy na str. 75.

Jakość życia

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF >40%), szerszej od wnioskowanej. Jakość życia w badaniu DELIVER oceniono z zastosowaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (opis skali przedstawiono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania.** niniejszej AWA). W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano klinicznie istotną różnicę dla tego punktu końcowego na 5 pkt. W publikacji Kosiborod 2023 znalazła się informacja o progach zmian określonych dla poprawy jako mała dla ≥5 pkt., średnia dla ≥10 i duża ≥15 punktów.

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem IS korzyści od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach w zakresie:

- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ u chorych żywych;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score;
- jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score.

Niemniej ww. wyniki nie były istotne klinicznie.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

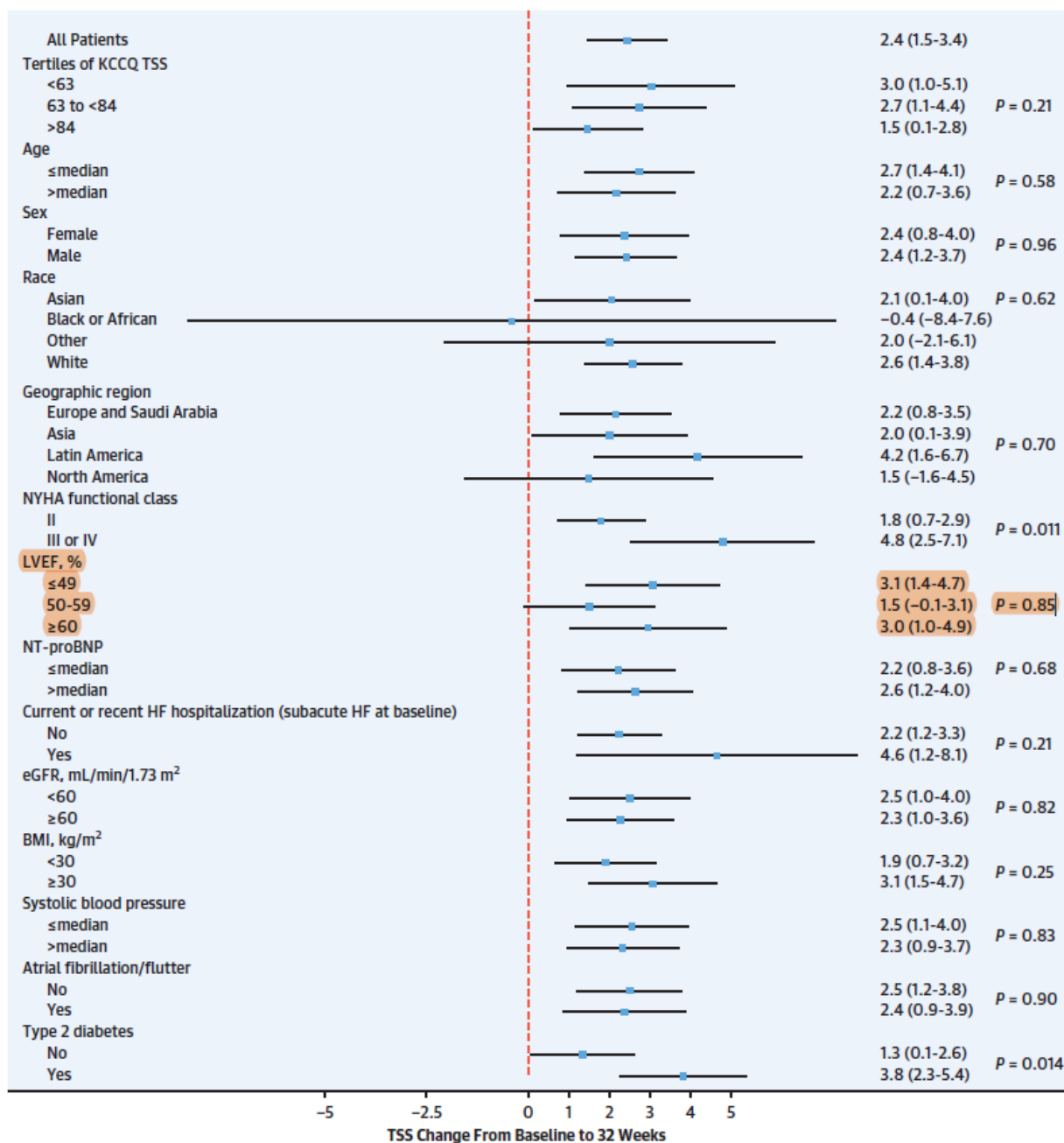
Tabela 20. Wyniki kwestionariusza KCCQ w badaniu DELIVER dla okresu obserwacji 8 miesięcy (Solomon 2022, Kosiborod 2023)

Punkt końcowy	WR/MD (95%CI)
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach*	1,11 (1,03; 1,21) p=0,009
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych*	2,4 (1,5; 3,4) p<0,05

Punkt końcowy	WR/MD (95%CI)
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Total Symptom Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2,4 (1,5; 3,3) p<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Physical Limitation Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	1,9 (0,9; 3,0) p<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Clinical Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2,3 (1,5; 3,2) p<0,001
Zmiana jakości życia mierzonej wg kwestionariusza KCCQ-Overall Summary Score od wartości wyjściowej do uzyskanej po 8 miesiącach	2,1 (1,3; 2,9) p<0,001
Skróty: CI – przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>), KCCQ – <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , MD – różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>), WR – współczynnik zwycięstw (<i>win ratio</i>). *Solomon 2022, raportowano wartość WR	

W publikacji Kosiborod 2023 przeprowadzono ocenę zmianę wyniku wg KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score) po 8 miesiącach względem wartości wyjściowej w podgrupach chorych m.in. w zależności od poziomu LVEF (grupy: ≤49%, 50-59%, ≥60%). Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA w porównaniu do PLC było związane z korzyścią w grupie LVEF ≥60% (MD=3,0 pkt. [95%CI: 1,0; 4,9]), oraz w grupie LVEF 50-59% (MD=1,5 pkt. [95%CI: -0,1; 3,1]). W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna klinicznie. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w efekcie między podgrupami pacjentów podzielonych pod względem %LVEF (p interakcji=0,85).

A

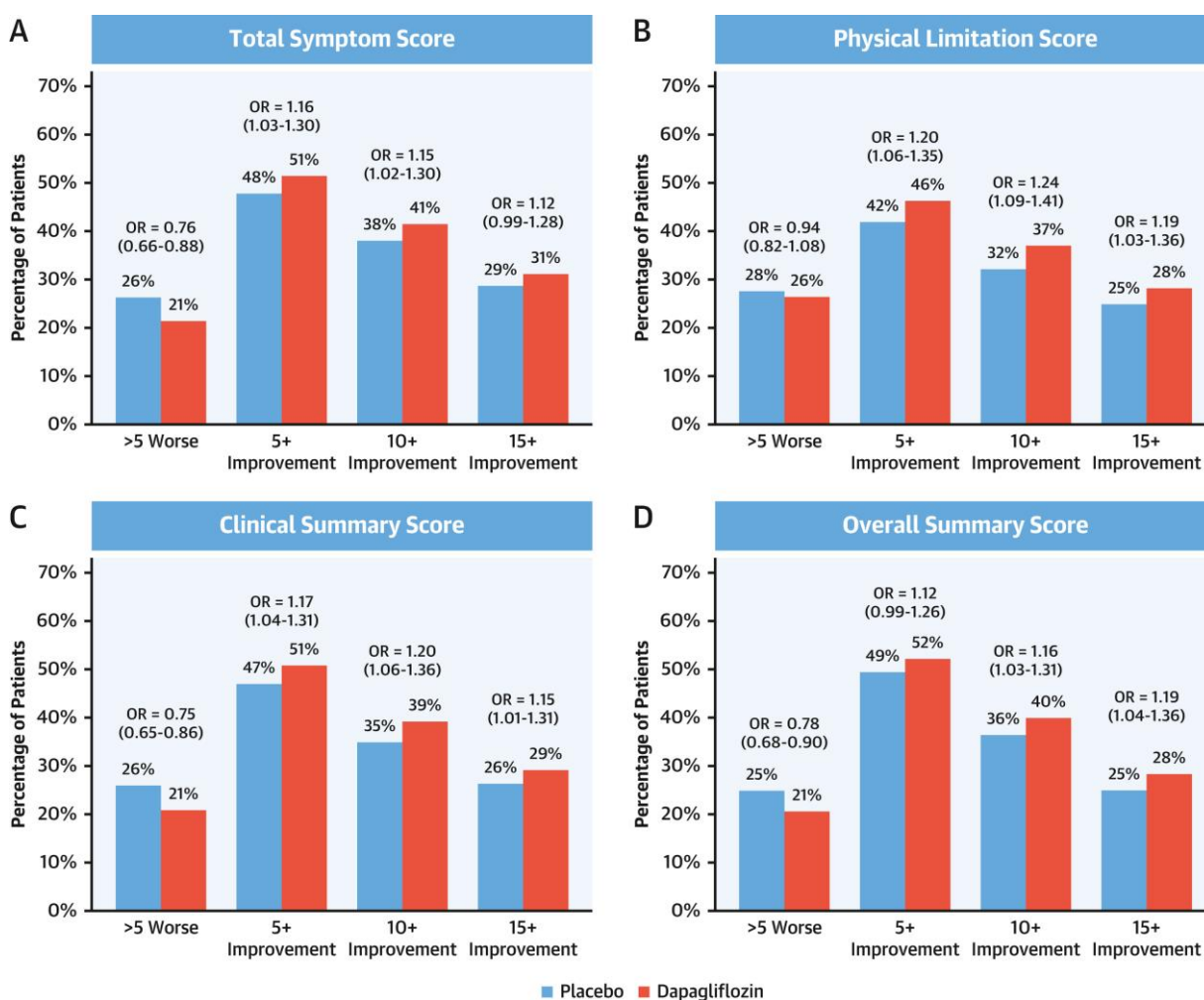


Rysunek 5. Wykres skuteczności terapii DAPA vs PLC wg kwestionariusza KCCQ-TSS po 8. mies. w podziale na podgrupy – pomarańczowym kolorem zaznaczono wyniki dla podgrup wydzielonych ze względu na LVEF (Kosiborod 2023)

Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z IS większym odsetkiem pacjentów uzyskujących poprawę wyniku kwestionariusza KCCQ-*Total Symptom Score*, KCCQ-*Physical Limitation Score*, KCCQ-*Clinical Summary Score* oraz KCCQ-*Overall Summary Score*, o co najmniej 5 punktów oraz o co najmniej 10 punktów. W przypadku poprawy o co najmniej 15 punktów wykazano IS korzyść związaną z zastosowaniem DAPA w porównaniu z PLC w przypadku kwestionariuszy KCCQ-*Physical Limitation Score*, KCCQ-*Clinical Summary Score* oraz KCCQ-*Overall Summary Score*. W grupie DAPA z IS mniejszą częstością wystąpiło pogorszenie o co najmniej 5 punktów kwestionariuszy KCCQ-*Total Symptom Score*, KCCQ-*Clinical Summary Score* oraz KCCQ-*Overall Summary Score*. Szczegółowe dane zawarto w tabeli oraz rysunkach poniżej.

Tabela 21. Zmiana wyniku kwestionariuszy KCCQ na predefiniowanych poziomach DAPA vs PLA (Kosiborod 2023)

Punkt końcowy	OR (95%CI), p
KCCQ-Total Symptom Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,16 (1,03; 1,30), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,15 (1,02; 1,30), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,12 (0,99; 1,28), ns
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,76 (0,66; 0,88), p<0,05
KCCQ-Physical Limitation Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,20 (1,06; 1,35), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,24 (1,09; 1,41), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,19 (1,03; 1,36), p<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,94 (0,82; 1,08), ns
KCCQ-Clinical Summary Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,17 (1,04; 1,31), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,20 (1,06; 1,36), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,15 (1,01; 1,31), p<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,75 (0,65; 0,86), p<0,05
KCCQ-Overall Summary Score	
Poprawa o co najmniej 5 punktów	1,12 (0,99; 1,26), p<0,05
Poprawa o co najmniej 10 punktów	1,16 (1,03; 1,31), p<0,05
Poprawa o co najmniej 15 punktów	1,19 (1,04; 1,36), p<0,05
Pogorszenie o co najmniej 5 punktów	0,78 (0,68; 0,90), p<0,05
Skróty: CI – przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>), KCCQ – <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , OR – iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)	



Rysunek 6. Odsetek chorych uzyskujących poprawę lub pogorszenie na predefiniowanych poziomach zmiany wyniku w poszczególnych kwestionariuszach KCCQ (Kosiborod 2023)

Zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 8 miesiącach wyniku kwestionariusza KCCQ wskazywała na istotną statystycznie korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do większości (19/23) elementów kwestionariusza z wyjątkiem 4 elementów (intymne relacje z bliskimi, zmiana objawów HF, wiedza dotycząca postępowania w przypadku pogorszenia HF, zrozumienie nasilenia objawów HF). Szczegółowe wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 88.

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

Pozostałe punkty końcowe:

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

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF $>40\%$), szerszej od wnioskowanej. W analizie wnioskodawcy nie wskazano wartości MCID dla tego punktu końcowego.

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

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy dotyczący nerek zdefiniowany post hoc analiza w czasie okresu obserwacji 2,3 roku (Mc Causland 2023)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	3131	79 (2,5)	3132	73 (2,3)	1,08 (0,79; 1,49)	1,08 (0,79; 1,50) p=ns	0,002 (-0,01; 0,01) p=ns	na
≥50% spadek eGFR, n (%)		74 (2,4)		68 (2,2)	1,09 (0,78; 1,51)	1,09 (0,78; 1,52) p=ns	0,002 (-0,01; 0,01) p=ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)		14 (0,4)		20 (0,6)	0,70 (0,35; 1,38)	0,70 (0,35; 1,39) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,002) p=ns	na
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)		1 (<0,1)		3 (<0,1)	na	0,33 (0,03; 3,20) p=ns	-0,0006 (-0,002; 0,0006) p=ns	na

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

Analiza liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek zawiera AKL wnioskodawcy na str. 80.

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

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

Wyniki badania DELIVER wykazały, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku związane jest z IS o 33% większym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego: nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się ≥40% spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej (HR=1,33 (95%CI: 1,08; 1,64)). Natomiast w zakresie złożonego punktu końcowego: utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się ≥40% spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania (dane nieprzedstawione w tabeli).

Szczegółowe wyniki analizy ww. punktów końcowych zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 81-85.

- zmiana eGFR w czasie – dane ciągłe

Zgodnie z wynikami badania DELIVER w grupie DAPA obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) istotny statystycznie większy spadek eGFR, w porównaniu z grupą placebo (MD=-3,3, p<0,001). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo. W całym okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR (MD=0,5, p=0,01). Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 23. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie (Mc Causland 2023)

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

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

Analiza efektywności praktycznej

Do analizy włączono dwa badania retrospektywne kohortowe, w których populacje stanowili pacjenci z HFpEF, u których stosowano inhibitory SGLT2: dapagliflozynę, empagliflozynę lub kanagliflozynę. W grupie DAPA analizowano 881 pacj. w badaniu Riaz 2023 oraz 422 lub 413 pacj. w zależności od porównywanych kohort. Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki jedynie dla grup przyjmujących dapagliflozynę, pomijając porównania z pozostałymi lekami, ze względu na to że nie stanowiły one komparatorów w analizie. Badania te zostały szczegółowo opisane w rozdz. 8 AKL i rozdz. II.2 uzupełnień do analiz wnioskodawcy. W rozdziale 4.3. niniejszej analizy zaprezentowano dodatkowo porównanie z empagliflozyną.

W badaniu Riaz 2023 hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz niezależnie od przyczyny wystąpiła odpowiednio u 65 (7,4%) i 334 (37,9%) pacjentów leczonych dapagliflozyną. Surowe wskaźniki częstości występowania hospitalizacji z powodu HF oraz niezależnie od przyczyny wyniosły odpowiednio 0,63 i 3,63 na 100 pacjento-miesiący.

W badaniu Riaz 2024 złożony punkt końcowy (infekcja dróg moczowych lub infekcji narządów płciowych) wystąpił u 24 (5,7%) pacjentów w grupie dapagliflozyny. Infekcję dróg moczowych odnotowano u 20 (4,7%) pacjentów, a infekcję narządów płciowych u 6 (1,4%) pacjentów. Surowe wskaźniki częstości występowania tych zdarzeń wyniosły odpowiednio 0,5, 0,41 i 0,12 na 100 pacjento-miesiący.

Tabela 24. Wyniki kohorty pacjentów przyjmujących DAPA w badaniach Riaz 2023 oraz Riaz 2024

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)	Pacjento-mies.	Częstość występowania /100 pacjento-mies.
Riaz 2023	Hospitalizacja HF	65/881 (7,4)	-	0,63
	Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	334/881 (37,9)	-	3,63
Riaz 2024*	Złożony punkt końcowy: infekcja dróg moczowych lub infekcji narządów płciowych	24/422 (5,7)	4 774	0,5
	Infekcja dróg moczowych	20/422 (4,7)	4 837	0,41
	Infekcja narządów płciowych	6/422 (1,4)	4 959	0,12

*Przedstawiono wyniki dla kohorty porównania z kanagliflozyną z większą l. pacjentów dla DAPA

Dodatkowe dowody

W analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF>40%, bez względu na spełnienie pozostałych kryteriów określających analizowaną populację (w tym powiększenie lewego przedsionka lub przerost lewej komory oraz zdefiniowana wartość NT-proBNP), a także bez względu na definicję pierwszorzędnego punktu końcowego.

W badaniu PRESERVED-HF nie wszyscy pacjenci mieli powiększenie lewego przedsionka (LA) lub przerost lewej komory (LV). Dodatkowo do badania włączono chorych z NT-proBNP≥225 pg/ml lub BNP≥75 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP≥375 pg/ml lub BNP≥100 pg/ml), oraz z LVEF ≥45%. W badaniu DETERMINE-Preserved włączano chorych z NT-proBNP≥250 pg/ml (w przypadku chorych z migotaniem przedsionków NT-proBNP≥500 pg/ml) oraz z oznakami strukturalnej choroby serca (tj. przerostu lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) a także LVEF >40%. W badaniu Asif 2024 uwzględniono chorych z niewydolnością serca z LVEF >40% oraz oznakami strukturalnej choroby serca i podwyższonego poziomu peptydu natriuretycznego (brak dokładnych wartości spełniających kryteria włączenia do badania). W ramach niniejszej AWA nie przedstawiono wyników badań dodatkowych ze względu na te różnice w populacji względem określonych kryteriów włączenia i wnioskowanej docelowej populacji. Wyniki analizy skuteczności badań włączonych jako dodatkowe dowody naukowe znajdują się w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

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

prowadzące do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania DELIVER - zdarzenia niepożądane ogółem (Solomon 2022)

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

* NNH= 54,04 (95%CI: 27,67; 1148,54) – oszacowania własne analityków Agencji - AWA OT.423.0.5.2023
Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

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

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa badania DELIVER - poszczególne zdarzenia niepożądane (Solomon 2022)

Punkt końcowy	DAPA (N=3 126), n (%)	PLC (N=3 127), n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
ZN potencjalnie narażające na ryzyko amputacji kończyny dolnej	188 (6,0)	199 (6,4)	0,94 (0,77; 1,16) p=ns	-0,003 (-0,02; 0,01) p=ns
Zmniejszenie objętości płynów – poważne lub powodujące przerwanie leczenia	42 (1,3)	32 (1,0)	1,32 (0,83; 2,09) p=ns	0,003 (-0,002; 0,01) p=ns
Nerkowe ZN - poważne lub powodujące przerwanie leczenia	73 (2,3)	79 (2,5)	0,92 (0,67; 1,27) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,01) p=ns
Poważne zdarzenia niepożądane				
Niewydolność serca	262 (8,4)	343 (11,0)	0,74 (0,63; 0,88) p=ns	-0,03 (-0,04; -0,01)* p=0,0005
COVID-19	165 (5,3)	131 (4,2)	1,27 (1,01; 1,61) p=0,04	0,01 (0,0004; 0,02)** p=0,04
Zapalenie płuc	97 (3,1)	96 (3,1)	1,01 (0,76; 1,35) p=ns	0,0003 (-0,01; 0,01) p=ns
COVID-19 zapalenie płuc	78 (2,5)	81 (2,6)	0,96 (0,70; 1,32) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,01) p=ns
Udar niedokrwienny	66 (2,1)	60 (1,9)	1,10 (0,77; 1,57) p=ns	0,002 (-0,01; 0,01) p=ns
Migotanie przedsionków	57 (1,8)	47 (1,5)	1,22 (0,82; 1,80) p=ns	0,003 (-0,003; 0,01) p=ns
Ostry zawał mięśnia sercowego	51 (1,6)	58 (1,9)	0,88 (0,60; 1,28) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,004) p=ns
Zastoinowa niewydolność serca	51 (1,6)	73 (2,3)	0,69 (0,48; 0,996) p=0,05	-0,01 (-0,01; -0,0001) *** p=0,05
Ostra niewydolność serca	47 (1,5)	55 (1,8)	0,85 (0,58; 1,26) p=ns	-0,003 (-0,01; 0,004) p=ns

Punkt końcowy	DAPA (N=3 126), n (%)	PLC (N=3 127), n (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p
Ostre uszkodzenie nerek	46 (1,5)	50 (1,6)	0,92 (0,61; 1,38) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,005) p=ns
Niestabilna dławica piersiowa	43 (1,4)	59 (1,9)	0,73 (0,49; 1,08) p=ns	-0,01 (-0,01; 0,001) p=ns
Zgon	36 (1,2)	38 (1,2)	0,95 (0,60; 1,50) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,005) p=ns
Zapalenie tkanki łącznej	31 (1,0)	18 (0,6)	1,73 (0,97; 3,10) p=ns	0,004 (-0,0002; 0,01) p=ns
Zakażenie dróg moczowych	30 (1,0)	32 (1,0)	0,94 (0,57; 1,55) p=ns	-0,001 (-0,01; 0,004) p=ns
Nagły zgon sercowy	23 (0,7)	30 (1,0)	0,77 (0,44; 1,32) p=ns	-0,002 (-0,01; 0,002) p=ns
Poszczególne zdarzenia prowadzące do zgonu				
Niewydolność serca	61 (2,0)	61 (2,0)	1,0003 (0,70; 1,43) p=ns	0,00001 (-0,01; 0,01) p=ns
Zgon	54 (1,7)	52 (1,7)	1,04 (0,71; 1,53) p=ns	0,001 (-0,01; 0,01) p=ns
COVID-19 zapalenie płuc	42 (1,3)	36 (1,2)	1,17 (0,75; 1,83) p=ns	0,002 (-0,004; 0,01) p=ns
Nagły zgon sercowy	26 (0,8)	37 (1,2)	0,70 (0,42; 1,16) p=ns	-0,004 (-0,01; 0,001) p=ns
* NNH=38,64 (95%CI: 24,68; 89,00) – oszacowania własne analityków Agencji - AWA OT.423.0.5.2023; ** NNH = 91 (95%CI: 46, 2732); *** NNH = 142,24 (95%CI: 71,74; 8238,62) – oszacowania własne analityków Agencji - AWA OT.423.0.5.2023 Skróty: CI – przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>), DAPA – dapagliflozyna, OR – iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>), ZN – zdarzenia niepożądane				

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację *Addo B, Agyeman W, Ibrahim S, Berchie P. Dapagliflozin in Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis on Functional Capacity, Symptoms, and Safety Outcomes. Am J Cardiovasc Drugs Nov 2024;24(6):753-773.*

Wskazane badanie Addo 2024 jest badaniem wtórnym o cechach przeglądu systematycznego, które przeprowadzono w celu oceny wpływu dapagliflozyny w leczeniu niewydolność serca na: zmianę w 6MWD, zmianę jakości życia wg KCCQ, śmiertelność niezależnie od przyczyny, częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz częstość zdarzeń niepożądanych. Oprócz badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy, w publikacji Addo 2024 włączono dodatkowo badanie Borlaug 2023, które to zostało wykluczone z pierwotnego przeglądu ze względu na przyjęte kryterium wykluczenia poniżej 50 chorych (w tym badaniu dapagliflozynę otrzymało 21 chorych)

Autorzy publikacji wnioskowali, że dapagliflozyna znacząco poprawia wyniki KCCQ zarówno u pacjentów z HFrEF, jak i HFpEF. Poprawa w zakresie 6MWD nie była statystycznie istotna, ale wykazywała tendencję na korzyść dapagliflozyny. Dapagliflozyna przynosiła korzyść w zakresie redukcji śmiertelności u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową, natomiast u pacjentów z zachowaną frakcją wynik nie był istotny statystycznie. Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Wnioskodawca uwzględnił opis publikacji w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

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

Informacje z ChPL Forxiga

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min.

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma.

W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek GFR <60 ml/min u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji

W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.

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

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetes ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać

stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

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

Zakażenia układu moczowego

Wydalenie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów.

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych

Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.

Przewlekła choroba nerek

Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zwiększony hematokryt

Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu. Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa ze stron URPL, EMA

Na stronie URPL odnaleziono komunikaty dot. bezpieczeństwa (odniesienia uwzględniono w rozdz. 12. Źródła) stosowania inhibitorów SGLT2, które dotyczyły występowania przypadków kwasicy ketonowej, ryzyka wystąpienia zgorzeli Fourniera. Zagrożenia te ujęto w zapisach ChPL Forxiga. Dodatkowo na stronie URPL opublikowano komunikat dotyczący usunięcia wskazania w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów (URPL 2021).

W dokumencie PRAC 2024 odnalezionym na stronie EMA zawarto informacje na temat występowania przypadków policystemii u pacjentów leczonych SGLT2i – wskazano konieczność dalszej oceny pod tym kątem dla produktów zawierających inhibitor SGLT2. Po rozważeniu dostępnych dowodów z opisów przypadków w literaturze oraz w systemie EudraVigilance, PRAC uznał, że konieczna jest dalsza ocena sygnału nadkrwistości w przypadku produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę. W pozostałych dokumentach PRAC wskazuje się na zmiany oraz wyniki analiz uwzględnione w aktualnym ChPL Forxiga.

Na stronie internetowej FDA również informowano o przypadkach wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, oraz ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszeniu objętości płynów, ostrej niewydolności nerek, urosepsie. Informacje te uwzględniono w informacji o produkcie leczniczym (FDA label). Ponadto informowano o interakcjach SGLT2i ze związkami litu (FDA label), cewkowo śródmiąższowego zapalenia nerek (FDA 2021), które są oceniane pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych. W przypadkach komunikatów dot. udarów mózgu i incydentów zakrzepowo zatorowych, ostrego zapalenia trzustki, kamicy nerkowej zdecydowano, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych.

Szczegółowe informacje nt. komunikatów bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 9.

4.3. Komentarz Agencji

Przeglądy systematyczne

Do analizy wnioskodawcy włączono 13 opracowań wtórnych. Ponieważ w opracowaniach wtórnych uwzględniono tylko jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy – badanie DELIVER, które zostało uwzględnione w AKL, wyniki tych opracowań wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w przeglądzie wnioskodawcy. Opis i wyniki opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.1.

W opracowaniu Lou 2022 przedstawiono wynik analizy dla subpopulacji odpowiadającej wnioskowanej LVEF >50% (w DELIVER przedstawianej oddzielnie w subpopulacjach LVEF 50-60% i LVEF >60%). Wynik ten wykorzystano w analizie dla pierwszorzędnego punktu końcowego – pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2.1.1. niniejszej analizy.

Dodatkowe wyniki analizy efektywności praktycznej dla porównania DAPA vs EMPA

Poniżej dodatkowo przedstawiono wyniki porównania DAPA vs EMPA z włączonych do głównej AKL wnioskodawcy badań efektywności praktycznej – Riaz 2023 oraz Riaz 2024. Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki jedynie dla grup przyjmujących dapagliflozynę i ogólne wnioski badaczy, pomijając wyniki porównań z innymi lekami, ponieważ nie stanowiły one komparatorów w analizie. Są to badania retrospektywne kohortowe, w których populacje stanowili pacjenci z HFpEF, u których stosowano inhibitory SGLT2: dapagliflozynę, empagliflozynę lub kanagliflozynę. W grupie DAPA analizowano 881 pacj. w badaniu Riaz 2023 oraz 422 lub 413 pacj. w zależności od porównywanych kohort. Badania te zostały szczegółowo opisane w rozdz. 8 AKL i rozdz. II.2 uzupełnień do analiz wnioskodawcy.

W badaniu Riaz 2023 grupie DAPA w porównaniu z empagliflozyną istotnie częściej występowały hospitalizacje HF (HR=1,50 [95%CI: 1,09; 2,07]), natomiast nie było różnicy między grupami w zakresie hospitalizacji niezależnie od przyczyny (HR=1,05 [95%CI: 0,92; 1,20]).

Tabela 27. Dodatkowe wyniki analizy efektywności praktycznej – porównanie DAPA vs EMPA (kohorta 3) z badania Riaz 2023

Punkt końcowy	DAPA		EMPA		HR (95% CI) wartość p
	n/N (%)	Częstość zdarzeń /100-pacjento-mies.	n/N (%)	Częstość zdarzeń /100-pacjento-mies.	
Hospitalizacja HF	65/881 (7)	0,63	95/1628 (6)	0,54	1,50 (1,09; 2,07)
Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	334/881 (40)	3,63	554/1628 (34)	3,63	1,05 (0,92; 1,20)

W porównaniu z kanagliflozyną w grupie DAPA istotnie rzadziej występowały hospitalizacje niezależnie od przyczyny (HR= 0,84 [95%CI: 0,73; 0,97]), natomiast w zakresie hospitalizacji HF nie było istotnej różnicy (HR=0,75 [95%CI: 0,56; 1,01]).

W badaniu Riaz 2024 wnioskowano o braku istotnych różnic w częstości występowania infekcji dróg moczowych oraz narządów płciowych między stosowanymi inhibitorami SGLT2. Wyniki dla porównania DAPA vs EMPA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Dodatkowe wyniki analizy efektywności praktycznej– porównanie DAPA vs EMPA (kohorta 3) z badania Riaz 2024

Punkt końcowy	DAPA		EMPA		HR (95% CI) wartość p
	n/N (%)	Częstość zdarzeń /100-pacjento-mies.	n/N (%)	Częstość zdarzeń /100-pacjento-mies.	
Złożony punkt końcowy: infekcja dróg moczowych lub infekcji narządów płciowych	24/413 (6)	0,52	66/849 (8)	0,76	0,76 (0,48; 1,21)
Infekcja dróg moczowych	20/413 (5)	0,43	48/849 (6)	0,54	0,86 (0,5; 2,49)
Infekcja narządów płciowych	6/413 (1)	0,13	21/849 (2)	0,23	0,3 (0,3; 1,55)

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Forxiga, preparatu zawierającego substancję czynną dapagliflozyna, w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (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.

Wskazania te są rozszerzeniem i modyfikacją aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny – produktu leczniczego Jardiance, tj. „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%) (Obwieszczenie MZ).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Forxiga (DAP) uznano terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*) – decyzję uzasadniono faktem, iż terapia wnioskowana stanowi leczenie dodane do aktualnego koszyka terapii jako komparator przyjęto placebo (porównanie DAP+SoC vs PLC+SoC).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

Nie uwzględniono perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywotni (~30-letni) horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10-letnim.

Ograniczenia analizy związane ze wskazanym horyzontem czasu analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony w postaci skoroszytu kalkulacyjnego (MS Excel) z wykorzystaniem języka VBA (ang. *Visual Basic for Applications*).

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztowych wykorzystano model zbudowany na zasadzie łańcuchów Markowa z uwzględnieniem początkowego rozkładu charakterystyki pacjentów do stanów zdrowia (model semi-Markowa), w którym stany zdrowia zdefiniowano jako kwartyle opracowane na podstawie wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu KCCQ-TSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score*).

W wariancie podstawowym wykorzystywane są stany zdrowia:

- uwzględniające skalę KCCQ-TSS. Kwartyle określono na podstawie wyników w skali wyrażonej w punktach, tj:
 - Kwartyl 1: 0 – 55
 - Kwartyl 2: 55 – 73;
 - Kwartyl 3: 73 – 88;
 - Kwartyl 4: 88 – 100;
 przyjmując, że wyższa liczba punktów oznacza lepszy klinicznie wynik.
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF – ang. *hospitalizations for heart failure*);
- Nagła wizyta związana z niewydolnością serca (UHFV – ang. *urgent heart failure visit*);
- Zgon (stan pochłaniający):
 - z przyczyn sercowo-naczyniowych;
 - zgon z innych powodów.

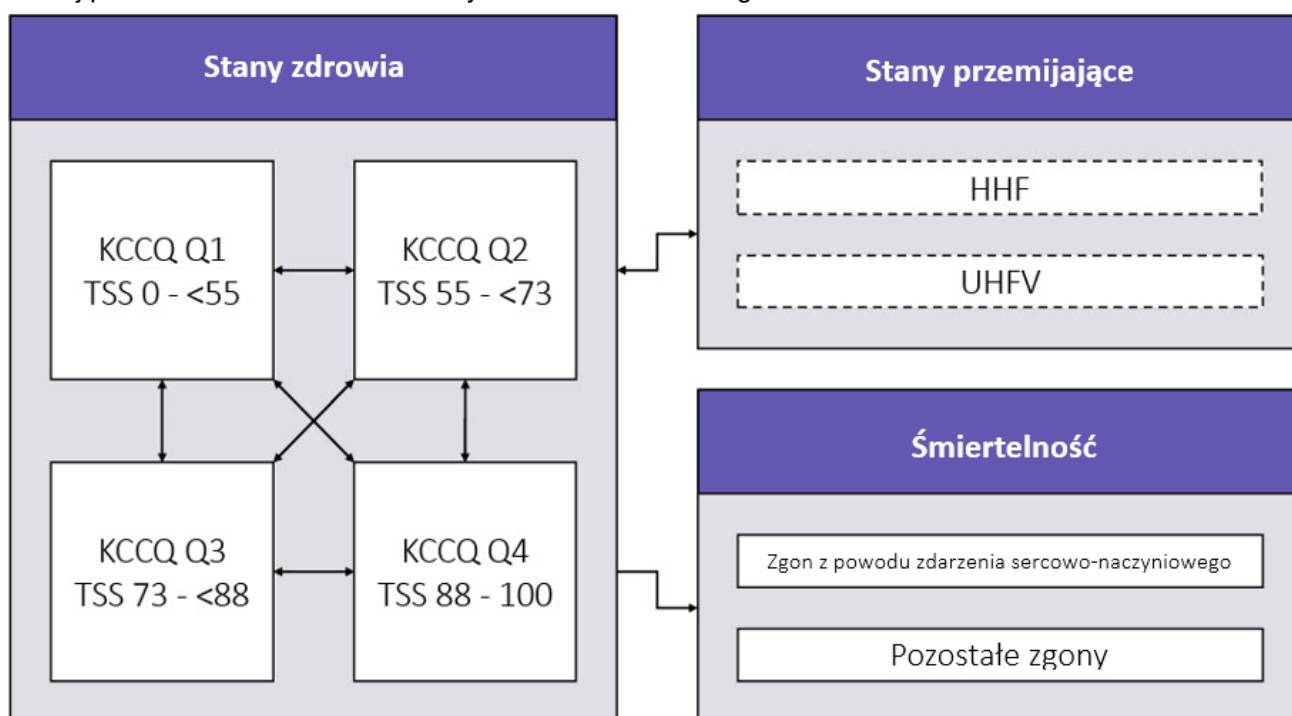
Hospitalizacje oraz wizyty z powodu niewydolności serca stanowią w modelu stany przemijające, tj. użyteczności i koszty naliczane są wyłącznie w cyklu, w którym nastąpiło zdarzenie.

Model rozpoczyna się w cyklu zero kwalifikacją pacjentów do odpowiednich kwartyli zgodnie z wynikiem KCCQ-TSS na podstawie charakterystyki początkowej określonej w badaniu *DELIVER*. Następnie chorzy mogli przechodzić między stanami zgodnie z macierzami przejść określonymi osobno dla ramion DAP+SoC oraz SoC, zależnymi od czasu spędzonego w modelu (w miesiącach 1-4 oraz po 5 mies.).

Pomiędzy cyklami naliczana jest śmiertelność, następnie uwzględniane jest stałe ryzyko przerwania terapii dapagliflozyną (chorzy przechodzą do ramienia SoC).

Śmiertelność w modelu szacowana jest na podstawie korygowanego modelu parametrycznego, w którym uwzględnia się zmienność parametrów w czasie. W modelu elektronicznym uwzględniono również modele nieskorygowane, w których osobno modelowane są krzywe dla zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych oraz zgonów ogółem.

Poniżej przedstawiono schemat struktury modelu zastosowanego w analizie.



Rysunek 7. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (model Wnioskodawcy)

Cykl w modelu trwa 1 miesiąc.

Nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 7. AE wnioskodawcy. Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę początkową pacjentów uwzględnioną w analizie podstawowej, w tym parametry mające wpływ na wyniki oszacowań.

Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wartości (błąd standardowy)
Dane demograficzne	
Wiek, średnia	
Płeć (odsetek mężczyzn)	
Rasa biała	
Rasa czarna/afrykańska	
Inne pochodzenie*	
Dane kliniczne	
BMI (kg/m ²)	
LVEF (%)	
NT-proBNP (pg/ml)	
SBP (mmHg)	
Odsetek chorych z eGFR <60 ml/min/1,73m ²	
Wynik KCCQ-TSS	
Kwartyl 1 (od 0 do < 55)	
Kwartyl 2 (od 55 do < 73)	
Kwartyl 3 (od 73 do < 88)	
Kwartyl 4 (od 88 do 100)	
Historia kliniczna	
Cukrzyca typu 2 (T2DM)	
Migotanie lub trzepotanie przedsionków w wywiadzie	
Hospitalizacja z powodu HF <6 mies. od włączenia	
Hospitalizacja z powodu HF >6 mies. od włączenia	
Niewydolność serca trwająca >2 lata	
* zgodnie z przedstawioną charakterystyką stwierdzono brak informacji dot. pochodzenia dla 20% próby badanej, którą stanowili Azjaci (vide Solomon 2022)	

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania *DELIVER* w zakresie wybranych punktów końcowych:

- klasyfikacji do i przepływów między kwartylami wyników w skali KCCQ-TSS;
- częstość wystąpienia zdarzeń hospitalizacji / pilnych wizyt związanych z niewydolnością serca;
- czasu do przerwania leczenia;
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- ryzyko zgonu z powodu sercowo-naczyniowego.

Macierze przejść między kwartylami wyników w skali KCCQ-TSS

W poniższej tabeli przedstawiono macierz przejść pomiędzy stanami stratyfikowane na ramię leczenia oraz poszczególne cykle (1-4 oraz powyżej 5).

Tabela 30. Macierz przejść między stanami KCCQ-TSS (AE wnioskodawcy)

Ze kwartyła (kolumna) Do kwartyła (wiersz)	Ramię DAP+SoC				Ramię SoC			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Miesiące 1-4								
1								
2								
3								
4								
Miesiące 5+								
1								
2								

3									
4									

Ryzyko wystąpienia hospitalizacji / pilnej wizyty związanej z niewydolnością serca

W modelu zaimplementowano ryzyko wystąpienia hospitalizacji przy pomocy ogólnych równań estymujących (GEE, ang. *generalised estimating equations*). Korekta modelu polega na dopasowaniu równań do charakterystyki pacjentów z uwzględnieniem minimalizacji kryterium quasi-informacyjnego (QIC).

Ryzyko hospitalizacji (HHF) określono jako zależne od leczenia, wieku, płci, BMI, rasy, przypisania do kwartyli w skali KCCQ-TSS, logarytmu NT-proBNP, wydolności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), obecności cukrzycy, migotania przedsionków, wystąpienia HHF <6 mies. oraz wystąpienia HHF >6 mies.

Ryzyko pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (UHFV) określono jako zależne od leczenia, płci, BMI, rasy, przypisania do kwartyli w skali KCCQ-TSS, logarytmu NT-proBNP, obecności cukrzycy i migotania przedsionków.

Szczegółowy opis i wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 7.2.3.1 AE wnioskodawcy.

Czas do przerwania leczenia

Na podstawie danych z badania *DELIVER* (dane w populacji ITT) przyjęto stałą, roczną częstotliwość przerywania leczenia o wartości [redacted] kohorty.

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaimplementowano na podstawie liczby zdarzeń raportowanych w badaniu *DELIVER* u co najmniej 1% chorych lub w ocenie wnioskodawcy – klinicznie istotne. Wartości przeliczono na prawdopodobieństwo wystąpienia w cyklu modelu.

Tabela 31. Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Roczne prawdopodobieństwo	
	DAP+SoC	SoC
Ostre uszkodzenie nerek	[redacted]	[redacted]
Amputacja	[redacted]	[redacted]
Złamanie kości	[redacted]	[redacted]
Zakażenie dróg moczowych	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej	[redacted]	[redacted]

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych o skuteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono na podstawie:

- śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (*CV-related death*) obserwowanej w badaniu *DELIVER*;
- śmiertelności niezwiązanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (*non-CVD-related death*) obserwowanej w badaniu *DELIVER*;
- śmiertelności w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia na rok 2022 (GUS 2023);
- odsetka zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi określonym na podstawie danych WHO⁵.

Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i śmiertelność ogólna

Do oszacowania zgonów związanych z CVD dane dot. zgonów dopasowano (wykorzystano dane ITT) do rozkładów parametrycznych. Zgodnie z oceną dopasowania wybrano rozkład Weibulla. W oszacowaniu uwzględniono liczne korekty o wpływ leczenia DAP, stan zdrowia chorego (kwartyli w skali KCCQ-TSS, dla kwartyli 1 i 4 dodatkowo zależne od czasu przebywania w kwartyli), dane demograficzne, BMI, logarytmu NT-proBNP, obecności cukrzycy i migotania przedsionków, wystąpienia HHF <6 mies., wystąpienia HHF >6 mies. oraz czasu trwania niewydolności serca >2 lata.

Tabela 32. Parametry modelu – ryzyko zgonu związanego z CVD i ogółem – rozkład Weibulla (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Parametryzacja	
	Zgon z powodu CVD	Zgony ogółem
Parametr skali	[redacted]	[redacted]
Parametr kształtu	[redacted]	[redacted]

⁵ World Health Organisation. Global health estimates: Leading causes of death. 2019. Available from:

<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> [dostęp: 16.12.2024 r.]

Dapagliflozyna (w ramieniu interwencji)		
Wiek (lata)		
Płeć (mężczyzna)		
BMI (kg/m)		
Rasa – biała		
Rasa – czarna/Afrykanie		
Inne pochodzenie		
KCCQ-TSS Q1 <1 rok		
KCCQ-TSS Q1 >1 rok		
KCCQ-TSS Q2		
KCCQ-TSS Q3		
KCCQ-TSS Q4 <1 rok		
KCCQ-TSS Q4 >1 rok		
LVEF (%)		
Log(NT-proBNP) (pg/ml)		
SBP (mmHg)		
T2DM (jeśli tak)		
AFF (jeśli tak)		
HHF w wywiadzie: >6 mies.		
HHF w wywiadzie: ≤6 mies.		
Czas trwania HF >2 lata		

Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Śmiertelność podstawową określono z uwzględnieniem prawdopodobieństwa zgonu dla każdego rocznika (tablice trwania życia za rok 2022) oraz proporcji zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych w Polsce w roku 2019. Oszacowania przedstawiono w rozdziale 7.2.9. AE wnioskodawcy.

Implementacja śmiertelności w modelu

W każdym modelu cyklu naliczane jest ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie ww. dopasowania. Zgony z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi naliczane są wybierając wartość większą spośród skorygowanych tablic życia i estymowanych z modelu dla non-CVD.

Szczegóły dot. modelowania śmiertelności przedstawiono w rozdziale 7.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty interwencji;
- koszty leczenia standardowego;
- koszty hospitalizacji lub pilnych wizyt związanych z niewydolnością serca;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki terminalnej – w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Koszty w analizie naliczane są w każdym cyklu, odpowiednio do proporcji kohorty znajdującej się w danym stanie klinicznym (lub wystąpieniem zdarzeń niepożądanych). W poniższych podpunktach przedstawiono syntetycznie zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie, pełne oszacowania w rozdziale 7. AE wnioskodawcy

Koszt leków

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentem podziału ryzyka (RSS). Dawkowanie wynosi 10 mg raz dziennie do czasu przerwania leczenia.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanej interwencji RSS w postaci:

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o cenach i dziennym koszcie terapii uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy.

Tabela 33. Zestawienie kosztu wnioskowanego produktu leczniczego [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE i modelu wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Opakowanie	CZN	UCZ	CH	CHB	CD	NFZ	Dopłata świadczeniobiorcy
Bez RSS	30 tabl.							
	Dzienny*							
Z RSS	30 tabl.							
	Dzienny*							

* obliczenia Agencji
Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu (CZN+VAT 8%), CH – cena hurtowa (CZN + marża hurtowa 6%, min 0,50 zł, max 150 zł), CHB – cena hurtowa brutto (UCZ+marża hurtowa 6%), CD – cena detaliczna – CBH + marża detaliczna (określona zależnie od podstawy limitu zgodnie z brzmieniem od 01.01.2025 r, - w przypadku ocenianego leku jest to: 13,45 zł+5%*x-80 zł gdzie x – CHB podstawy limitu za odpowiadające DDD)

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia o wymagania minimalne, wnioskodawca uwzględnił, iż 70% chorych kwalifikuje się do otrzymywania leku w ramach katalogu D2, tj. bezpłatnie w populacji 65+ lat. Oszacowania ICUR związane z refundacją leku w katalogu D2 przedstawiono w części wynikowej.

Koszt terapii standardowej określono dla poszczególnych stanów zdrowia w skali KCCQ-TSS na podstawie badania POLKARD.(Czech 2013), które skorygowano o współczynniki inflacji za lata 2011-2023.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów przyjętych w analizie podstawowej.

Komentarz Agencji – stwierdzono błędną implementację korekty (w roku 2023 uwzględniono 14,4%, na podstawie cytowanego źródła powinno być 11,4%). Właściwe wartości przedstawiono w dodatkowej kolumnie. Wartości nie modyfikowano w wynikach wnioskodawcy ze względu na znikomy wpływ na wyniki oszacowań.

Tabela 34. Zestawienie kosztów opieki standardowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej	Oszacowanie Agencji
NYHA I = KCCQ-TSS Q4	896,40 zł	872,89 zł
NYHA II = KCCQ-TSS Q3	893,14 zł	869,72 zł
NYHA III = KCCQ-TSS Q2	1 128,09 zł	1 098,51 zł
NYHA IV = KCCQ-TSS Q1	1 468,14 zł	1 429,64 zł

Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca

Częstość miesięczną hospitalizacji określono na podstawie badania *EMPEROR-Preserved*.

Koszt hospitalizacji oraz pilnej wizyty z powodu niewydolności serca określono na podstawie średniego kosztu JGP powiązanych z niewydolnością serca, tj. grupy E50 „Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia – leczenie w OINK”, grupy E52 „Zaawansowana niewydolność krążenia” oraz grupy E53G „Niewydolność krążenia”. Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano z uwzględnieniem korekty o wartość punktu rozliczeniowego (1,84).

Oszacowana wartość wyniosła 9 380,98 zł za zdarzenie.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 35. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie wnioskodawcy [w zł].

Wyszczególnienie	Koszt zdarzenia
Ostre uszkodzenie nerek	8 581,76
Amputacja	16 605,27
Złamanie	10 117,49
Zakażenie dróg moczowych	2 607,28
Zmniejszenie objętości płynów	5 440,88

Koszt opieki terminalnej

W celu oszacowania kosztu przyjęto, że wszyscy pacjenci ze zgonem z powodu niewydolności serca będą przed śmiercią hospitalizowani. Wycenę przeprowadzono podobnie do oszacowania kosztu hospitalizacji z powodu niewydolności, przyjmując wyłącznie wartość dla grupy JGP E53G.

Oszacowana wartość wyniosła 7 698,56 zł.

W przypadku zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi nie naliczono kosztu.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health-state utility*) przedstawiono w rozdziałach 7.7.2. oraz 14.2. AE wnioskodawcy. Wyniki przeglądu systematycznego dla stanów zdrowia nie zostały równocześnie uwzględnione w analizie podstawowej – przyjęto parametryzację na podstawie danych z badania *DELIVER* (stany zdrowia w skali KCCQ i przemijające), a także przeglądu literatury (zdarzenia niepożądane). Nie przeprowadzono dodatkowych korekt do warunków polskich.

W tabeli poniżej zestawiono parametry zastosowane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 36. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Stan zdrowia		Wartość parametru
Parametry dla podstawowych stanów zdrowia		
KCCQ-TSS	Kwartyl 1	
	Kwartyl 2	
	Kwartyl 3	
	Kwartyl 4	
Zgon		0,000
Dekreenty HSU związane ze zdarzeniami niepożądanymi		
Hospitalizacja związana z HF (HHF)		
Pilna wizyta w związku z niewydolnością serca (UHFV)		
Ostra niewydolność nerek		
Amputacja		-0,280
Złamanie kości		-0,149
Zakażenie dróg moczowych		-0,003
Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej		-0,051

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 7.3. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 37. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach analizy podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		DAP+SoC	SoC	Wartość inkrementalna (%)
QALY, w tym:	Łącznie			
	Kwartyl 4			
	Kwartyl 3			
	Kwartyl 2			
	Kwartyl 1			
	Stracone przez HHF/UHFV			
	Stracone przez AEs			
LY, w tym	Łącznie			
	Kwartyl 4			
	Kwartyl 3			
	Kwartyl 2			
	Kwartyl 1			

W wyniku przeprowadzonych szacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz wzrost długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętych komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) uzyskane w wyniku przeprowadzonego modelowania bez/z uwzględnieniem RSS z podziałem na perspektywę NFZ oraz wspólną.

Tabela 38. Wyniki ekonomiczne porównania DAP+SoC vs SoC– perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt Forxiga - bez RSS			
Koszt Forxiga – z RSS			
Koszt SoC i wizyt monitorujących			
Pozostałe koszty			
Koszty łącznie – bez RSS			
Koszty łącznie – z RSS			

Tabela 39. Wyniki ekonomiczne porównania DAP+SoC vs SoC– perspektywa wspólna [w zł] (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt Forxiga - bez RSS			
Koszt Forxiga – z RSS			
Koszt SoC i wizyt monitorujących			
Pozostałe koszty			
Koszty łącznie – bez RSS			
Koszty łącznie – z RSS			

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie technologii wiąże się z wyższymi kosztami względem wyłącznie leczenia standardowego.

Współczynniki efektywności kosztowej

Tabela 40. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności DAP+SoC vs SoC w poszczególnych perspektywach i wariantach (AE wnioskodawcy)

Perspektywa	RSS	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	Współczynnik ICUR [zł/QALY]		
				Populacja ITT	Populacja LVEF ≥50%	Refundacja 70% opakowań w ramach kat. D2
NFZ	bez RSS	5 118		20 799	21 737	28 322
	z RSS					
Wspólna	bez RSS	7 762		31 546	32 739	31 546
	z RSS					

W oszacowaniach przedstawiono dodatkowo uzupełnione przez wnioskodawcę w ramach pisma ws. wymagań minimalnych oszacowania uwzględniające refundację 70% opakowań w ramach katalogu D2, tj. darmowych dla chorych powyżej 65 r.ż.

We wszystkich przeprowadzonych oszacowaniach ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności określonego jako trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) *per capita* w Polsce⁶.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem (komparatorami) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań progowej ceny zbytu netto dla perspektywy NFZ argumentując:

[Redacted text]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Ceny przedstawiono z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności.

⁶ 217 641 zł/QALY - <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 17.12.2024 r.]

Tabela 41. Zestawienie cen progowych leku Forxiga (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto [w zł/opak]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Forxiga 30 tabl. x 10 mg	██████████* (WLF = 160,18)	██████████

* obliczenie Agencji - wskazana kwota informuje, jaka musi być CZN dla płatnika publicznego aby koszt stosowania leku był równy progowi opłacalności wyłącznie dla płatnika (tj. koszt może przekraczać wysokość progu po doliczeniu dopłaty pacjenta. Należy także zaznaczyć, iż oszacowana kwota uwzględnia aktualną marżę detaliczną podstawy limitu.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami ceny progowe kształtują się powyżej zaproponowanej ceny zbytu netto, niezależnie od wariantu i perspektywy.

Należy również zaznaczyć, iż w przypadku refundacji leku w wykazie D2, tj. u chorych powyżej 65 r.ż. progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej nie zmienia się – modyfikacji ulega natomiast CZN z perspektywy NFZ, która powinna być zbliżona do wartości dla perspektywy wspólnej (przy założeniu refundacji w katalogu D2 u ok. 70-80% chorych z PNS).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

Deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) nie przeprowadzono.

W ramach analizy scenariuszy (SA) testowano 10 scenariuszy założeń, w szczególności:

- alternatywne rozkłady parametrów funkcji w równaniach śmiertelności;
- alternatywny model występowania zdarzeń przemijających (HHF i UHFV);
- alternatywne parametry kosztowe dot. hospitalizacji;
- alternatywne parametry dot. użyteczności stanów zdrowia;
- alternatywny horyzont czasowy analizy;
- brak uwzględnienia stóp dyskontowych.

W ramach analizy probabilistycznej (PSA) stosowano różne rozkłady parametrów: normalny (jedno-/wielowymiarowy), beta, gamma, Dirichleta oraz macierze wariancji/kowariancji, w szczególności:

- macierz wariancji-kowariancji (wielowymiarowy normalny) – ryzyko HHF i UHFV oraz zgonu
- wielowymiarowy beta – macierze przejść między kwartylami KCCQ-TSS; początkowy rozkład chorych w kwartylach;
- normalny – początkowy wiek, BMI, LVEF, NT-proBNP i SBP;
- beta – prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w cyklu, ryzyko przerwania leczenia, użyteczności stanów zdrowia, odsetek mężczyzn, poszczególnych ras, chorych z eGFR<60ml/min./1,73m²; chorych z T2DM, niewydolnością nerek, z HHF <6 mies., HHF >6 mies., a także czasem trwania HF >2 lata;
- gamma – parametry kosztowe.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku podstawowego stwierdzono dla wariantu z RSS dla scenariuszy:

- alternatywnego rozkładu parametrów przeżycia całkowitego (max - 1B, min – 1c): ICUR max ██████████, min ██████████ w perspektywie NFZ i wspólnej;
- skrócenie horyzontu analizy do 10 lat (5): ICUR ██████████ w perspektywie NFZ i wspólnej.

Pozostałe oceniane parametry nie wpływały istotnie na wynik ICUR.

Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdziale 8.1.2., 8.2.2., 9.1.2. oraz 9.2.2. AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

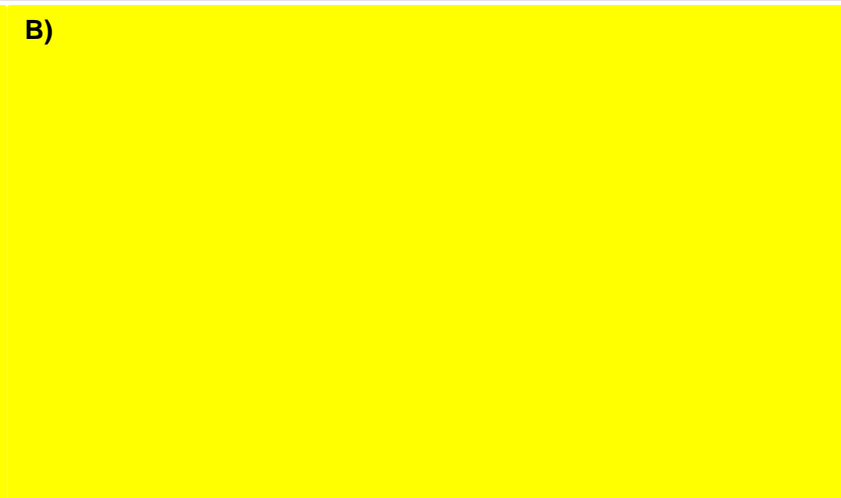
W poniższym rozdziale przedstawiono wartości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ i wspólnej. Szczegółowe informacje dot. wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 8.1.3. 8.2.3., 9.1.3 oraz 9.2.3). Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej z perspektywy NFZ wynosi 96%, natomiast z perspektywy wspólnej – 94%.

Na poniższych wykresach przedstawiono graficzne wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej przeliczonej przez analityków Agencji do 1000 symulacji z uwzględnieniem nowego progu opłacalności.

A)



B)



Rysunek 8. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania DAP+SoC vs SoC – perspektywa NFZ (model wnioskodawcy)

A)



B)



Rysunek 9. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania DAP+SoC vs SoC – perspektywa wspólna (model wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	We wniosku wskazano na populację z LVEF>50%, która stanowi heterogeniczną populację i istotnie szerszą niż określona w modelu, tj. zgodną z populacją z badania DELIVER – poprzednie wnioski odnosiły się do chorych z LVEF <40% i >40%, która finalnie została ograniczona do chorych z LVEF<50%.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Interwencję porównano z aktualną praktyką medyczną.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Wnioskodawca w analizie uwzględnił wartości podstawowe z modelu globalnego, uzyskane w ramach badania DELIVER, które były dodatkowo korygowane i współzależne od charakterystyki początkowej i kwartyli KCCQ-CSS, które złożone były z heterogenicznych populacji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: scenariuszy oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 10. AE wnioskodawcy):

- Wskazanie to [w zaproponowanym brzmieniu – przyp. analityka] obejmuje większą część populacji chorych włączonych do badania klinicznego DELIVER dotyczącego zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z HF frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 40%. Wnioskowana populacja jest spójna z subpopulacją chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF>50%) badania DELIVER.
- W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego DELIVER. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.
- Ze względu na podobieństwa kliniczne niewydolności serca z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową oraz podobną konstrukcją kluczowych badań klinicznych, w analizie wykorzystano podejście analityczne, które jest identyczne z podejściem wykorzystanym w analizie dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (wcześniejsza ocena Analityków AOTMiT).
- Śmiertelność pacjentów jest modelowana poprzez zastosowanie parametrycznych równań przeżycia opisujących zgony niezależnie od przyczyny, z niezależnymi równaniami śmiertelności specyficznymi dla

zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania w trakcie badania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike. Ekstrapolację wyników badań oceniano poprzez porównanie z opublikowaną literaturą i opiniami ekspertów, w celu oszacowania wiarygodności klinicznej wyników długoterminowych. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Spośród testowanych modeli parametrycznych najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego w porównaniu z wcześniej opublikowanymi szacunkami dla leku zapewniał rozkład Weibulla.)

- Model wykorzystuje KCCQ TSS jako kluczowy czynnik rokowniczy w ocenie wyników leczenia i pomiarze ciężkości choroby, podczas gdy poprzednie modele w niewydolności serca jako czynnik rokowniczy wykorzystywały klasy funkcjonalne NYHA (New York Heart Association). Zastosowanie skali KCCQ TSS wynika z faktu, iż efekt leczenia dapagliflozyną jest niespójny u chorych w klasie NYHA III na początku badania w porównaniu z NYHA II i związany jest z nieistotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny i zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu z terapią standardową. KCCQ TSS jest miarą jakości życia chorych z niewydolnością serca, która pozwala na ilościową ocenę objawów, podobnie zdefiniowaną wśród wszystkich chorych. Zastosowanie KCCQ TSS jako czynnik rokowniczy w opisywanym modelu związane jest z większą spójnością i możliwością uogólnienia klasyfikacji ryzyka u chorych z niewydolnością serca.
- Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia zdefiniowanymi przez kwantyle KCCQ TSS, odsetek chorych przerywających leczenie oraz częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi z badania DELIVER. Niezależne macierze przejścia uzyskano na podstawie pierwszych czterech miesięcy badania DELIVER, po których zaobserwowano punkt przegięcia. Drugą macierz przejścia zastosowano od 5 miesiąca obserwacji.
Komentarz Agencji – powyższe ograniczenie stanowi kluczową niepewność dotyczącą funkcjonowania modelu. Przyjęcie stałej macierzy na podstawie danych po 5 miesiącu pomimo dostępności danych z okresu o medianie obserwacji 2,3 lat (ok. 27 miesięcy) wprowadza istotną wątpliwość w zakresie długoterminowej skuteczności leczenia.
- Chorzy, u których zostanie przerwane leczenie dapagliflozyną, są modelowani tak jak w grupie otrzymujących placebo; tj. pacjenci nieleczeni podlegają tym samym ryzykom, kosztom i zmniejszeniu użyteczności, jak pacjenci w grupie kontrolnej.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu oparta na stanach zdrowia w kwantylach skali KCCQ-TSS nie jest w pełni adekwatna do analizowanego problemu decyzyjnego – główne wyniki badania były stratyfikowane według skali NYHA, możliwe jest również, że chorzy o istotnie różnej charakterystyce znajdowali się w tym samym kwantylu (które zostały również zdefiniowane arbitralnie, dyspersja 12, 15, 18 oraz 55 pkt odpowiednio dla kwantyla 4, 3, 2 oraz 1).

Problem ten szczególnie uwidacznia się w przypadku charakterystyki początkowej pacjentów – zgodnie z założeniem wnioskodawcy w początkowej kohorcie aż % chorych znajduje się w kwantylu utożsamionym ze stanem NYHA IV (w modelu przyjęto tożsame koszty odpowiedniego kwantyla i klasy NYHA), przy czym należy zaznaczyć, iż w badaniu DELIVER (Solomon 2022) klasę NYHA IV stwierdzono tylko u 18 z 6 263 pacjentów (w tym 10/3 131 w ramieniu DAP).

Korekta wyłącznie o początkowy rozkład chorych między kwantylami (wyzerowanie kwantyla 1) wydaje się nie rozwiązywać problemu – równania ryzyk i przeżycia nadal uwzględniają dane kohorty (modele oszacowano dla populacji ITT). Co więcej – w przypadku korygowanego modelu przeżycia czas spędzony w kwantylu 1 i 4 (nie w kwantylach 2-3) ma wpływ na modelowanie. O ile krzywe przedstawione w rozdziale 14.4 wskazują na zasadność zastosowania takiego podejścia w przypadku kwantyla 1, tak brak wizualnych różnic między kwantylami 2-4 implikuje wątpliwość dot. rozróżnienia tych stanów i traktowania stanu najlepszego w sposób odmienny niż stany pośrednie.

Przyjęty model estymacji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogółem (GEE) uwzględnia dapagliflozynę, mimo iż jest parametrem nieistotnym statystycznie (odpowiednio $p=0,082$ oraz $p=0,217$ dla rozkładu Weibulla). Dodatkowo uwzględnienie parametru może powodować podwójne naliczanie efektu klinicznego.

W ramach obliczeń własnych przedstawiono ocenę skutków wykluczenia parametru oraz macierzy wariancji-kowariancji z nim związanej dla wskazanych punktów końcowych.

- Struktura modelu nie pozwala na przechodzenie chorych między stanem HFpEF oraz HFrEF co istotnie ogranicza wnioskowanie dot. efektywności w zapobieganiu dalszego postępowania niewydolności serca rozumianej jako zachowanie frakcji wyrzutowej lewej komory.
- W modelu nie uwzględniono nefarmakologicznych metod leczenia i/lub kontroli przewlekłej niewydolności serca, co w horyzoncie dożywotnym może wiązać się z niedoszacowaniem kosztów w obu ramionach.

- W modelu nie uwzględniono kosztu opieki terminalnej nad pacjentami z raportowanym zgonem niezwiązanym ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym, co stanowi niespójność względem zgonu z przyczyn CVD.
- W przedstawionym modelu uwzględniono ryzyko amputacji, które w przypadku chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 jest znikome – po wykluczeniu chorych z T2DM zdarzenia naliczane są z tym samym prawdopodobieństwem – co, przy założeniu istotnego kosztu oraz obciążenia związanego z użytecznościami stanów zdrowia związanego ze zdarzeniem niepożądanym, ma wpływ na wartość ICUR - jest niezasadne.
- W modelu założono przerwanie leczenia, jednakże nie uwzględniono zanikania skuteczności terapii (ang. *waning effect*). Brak dowodów na moment pojawienia się efektu zanikania i jego skali ogranicza możliwość implementacji i oceny efektu utraty skuteczności na wyniki globalne.
- Implementacja modelu ogranicza możliwość jego edycji, tzn. zmiany parametrów muszą być wprowadzane na kopii – brak możliwości cofania zmian.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 10. AE wnioskodawcy):

- *Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby – badanie DELIVER. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową. Do badania włączono 6 263 pacjentów, w tym 3 131 pacjentów w grupie DAPA oraz 3 132 pacjentów w ramieniu kontrolnym (PLA). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 2,3 roku (zakres: 1,7-2,8 roku). Badanie DELIVER pomimo populacji szerszej niż populacja wnioskowana stanowi najlepsze źródło danych klinicznych dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu. Wykorzystanie wyników dla populacji całkowitej pozwala na utrzymanie wiarygodności procesu randomizacji do poszczególnych grup w badaniu. Ponadto, dostępny model jest dedykowany populacji całkowitej badania DELIVER, a więc zapewnia najbardziej wiarygodne wyniki dla takiej populacji.*
- *Każdemu z modelowanych stanów zdrowia (w tym stanom przejściowym opisującym występowanie hospitalizacji) przypisano użyteczności. Z uwagi na duże rozbieżności pomiędzy użytecznościami stanów zdrowia odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego, wynikającymi z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie, w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania klinicznego DELIVER na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L, jako najbardziej wiarygodne źródło danych. Dane z badania DELIVER są jedynymi dostępnymi danymi dla wnioskowanej populacji chorych dające możliwość parametryzacji modelu ekonomicznego. Z uwagi na zastosowanie taryf brytyjskich, w ramach analizy wrażliwości testowo również alternatywny zestaw użyteczności przyjęty na podstawie analizy ekonomicznej dla dapagliflozyny stosowanej w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (różnice w wygenerowanych wynikach były na poziomie 3%).*
- *Koszty uwzględnione w modelu obejmowały: koszt dapagliflozyny, roczne koszty niewydolności serca i leczenia cukrzycy, koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego oraz przy konserwatywnym założeniu utrzymania dotychczasowego dawkowania leków z terapii standardowej przyjęto, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion. Koszty terapii standardowej zostały uwzględnione w analizie w ramach kosztu niewydolności serca.*
- *Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (koszty niewydolności serca – wyniki badania POLKARD, koszty hipoglikemii, amputacji i kwasicy ketonowej – analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy oraz w zaburzeniach sercowo-naczyniowych) oraz Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ (koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych) i aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt dapagliflozyny) z uwzględnieniem marż detalicznych od stycznia 2025 r. W przypadku kosztów niewydolności serca przyjęto upraszczające założenie, że koszty z perspektywy wspólnej będą równe kosztom z perspektywy NFZ. Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.*

- *Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. sensitivity analysis, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: rozkłady śmiertelności, koszty hospitalizacji i pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, użyteczności stanów zdrowia, horyzont czasowy analizy oraz wartości stopy dyskontowej.*
- *Dodatkowo mając na uwadze niepewność oszacowań, testowano stabilność wyników w analizach dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanych w ramach badania DELIVER. Wyniki dla subpopulacji pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, tj. w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, są spójne z wynikami opartymi na całej populacji badania DELIVER (zmiana 4-6%).*

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Charakterystyka populacji – wyjściowa oraz uwzględniona w parametryzacji modelu – uwzględnia subpopulacje pozaeuropejskie. Zgodnie z przedstawioną charakterystyką stwierdzono brak informacji dot. pochodzenia dla 20% próby badanej, którą stanowili Azjaci. Równocześnie populacja ta stanowi źródło informacji dot. parametryzacji macierzy przejść oraz równań ryzyk (nie jest wyszczególniona w równaniach *per se*, jednakże można domniemywać, iż stanowi parametr relacyjny dla pozostałych zmiennych dot. rasy (np. w przypadku równania dla HHF zmienna rasa: biała ma wartość [redacted], wskazująca na niższą częstość ryzyka hospitalizacji z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego względem Azjatów).
- Koszty stanów zdrowia (w domyśle – farmakoterapii związanej z opieką standardową, niezależnie od struktury stosowanych leków), określono na podstawie danych za rok 2011 (Czech 2013). Pomijając ewentualne różnice w strukturze kosztów poszczególnych leków lub grup lekowych należy podkreślić zmianę standardu leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową oraz chorób podstawowych na przestrzeni ostatnich 10 lat, a także wprowadzenie opieki koordynowanej do podstawowej opieki zdrowotnej w przypadku chorych z niewydolnością serca oraz pojawienie się leków na wykazie D2, tj. darmowych dla dużej części populacji docelowej (w analizie zaimplementowano koszty jako tożsame dla perspektywy NFZ i wspólnej).
- Przyjęty koszt pilnej wizyty z powodu niewydolności serca może być istotnie zawyżony – w protokole badania DELIVER (Solomon 2022) wskazano, iż pilną wizytą jako przykłady wymieniono konieczność wizyty na ostrym dyżurze lub wizyta w warunkach ambulatoryjnych (*Heart failure events include both HF hospitalisations and unplanned HF visits requiring urgent treatment independently of whether the exacerbation of HF results in hospitalisation. (...) The rationale for including outpatient HF events, in addition to hospital admissions, is that it is the occurrence of worsening of the patient condition necessitating treatment, and not the place of treatment, that is important. As stated in EMA Guidance 2016 >>...patient are often manager for episodes of transient decompensation or worsening HF in outpatient setting (eg. emergency departments, observation units, other outpatient setting). The capture of events of worsening HF without hospitalisation may be warranted as and additional endpoint.<< Including only hospital admissions is likely to overlook a modest but significant proportion of episodes of worsening HF* (str. 23-24 dokumentu CSP) Opis punktu końcowego przedstawiono również w suplemencie do publikacji Solomon 2022. Równocześnie nie raportowano jaki procent wskazanych zdarzeń był realizowany w opiece ambulatoryjnej. W związku z powyższym nie jest pewne w jakim stopniu zdarzenia mogą wpłynąć na oszacowania ICUR, aczkolwiek kierunek powinien być dodatni (tj. zmniejszenie kosztu wizyt, które częściej występowały w ramieniu komparatora spowodowałoby wzrost ICUR – w modelu wyzerowanie kosztu powoduje wzrost ICUR o [redacted]%).

Równocześnie brak uwzględnienia możliwości leczenia ambulatoryjnego powinno wpłynąć na jakość stanów zdrowia (dekrement w przypadku zdarzenia powinien być niższy względem związanego z hospitalizacją). Problem HSU dla UHFV opisano dodatkowo w ograniczeniach dot. użyteczności stanów zdrowia.

- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Przyjęte wartości zostały oszacowane z zastosowaniem (prawdopodobnie) preferencji brytyjskich, które mogą nie odpowiadać preferencjom lokalnym.
 - W ocenie analityka przedstawione dane nie zachowują spójności z danymi pozyskanymi w ramach badania *DAPA-HF*, które dotyczyło chorych z obniżoną frakcją wyrzutową – tylko jeden stan (KCCQ-TSS Q4) z badania *DELIVER* wykazuje wyższą wartość dla HFpEF w porównaniu z HFrEF – logicznym byłoby, gdyby wartości w bardziej zaawansowanym stadium były niższe. Należy również podkreślić, iż przedstawione wartości maksymalne przewyższają wyniki obserwowane w populacji polskiej (Golicki 2021 – 0,86 dla populacji 65-74 i 0,76 dla populacji 75+ r.ż.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 128):

Model został zwalidowany na etapie przygotowywania modelu przez autorów.

Ocenę modelu pod kątem weryfikacji oraz trafności wewnętrznej i zewnętrznej przeprowadzono zgodnie z opublikowanymi przez International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) wytycznymi dobrej praktyki w zakresie przejrzystości i walidacji.

Weryfikacja objęła obliczenia matematyczne w zakresie poprawności i spójności ze specyfikacją modelu w celu wykluczenia niezamierzonych błędów obliczeniowych i składała się z następujące czynności:

- analizy wartości skrajnych w celu potwierdzenia, że wyniki dostarczane przez model są odpowiednie;
- przeglądu równań i parametrów modelu w stosunku do ich źródła w celu wykluczenia błędów transkrypcyjnych;
- przeglądu wyprowadzania i implementacji danych wejściowych w celu zapewnienia ich poprawności.

Model poddano rygorystycznemu przeglądowi przez starszego ekonomistę w dziedzinie zdrowia zatrudnionego przez HEOR Ltd, pracującego zarówno w zespole projektowym, jak i poza nim, zmniejszając w ten sposób ryzyko błędów podczas przeglądu. Przegląd obejmuje między innymi weryfikację zasadności danych wejściowych i wyjściowych w celu potwierdzenia, że są one połączone w możliwy do wyjaśnienia i logiczny sposób.

Walidacja wewnętrzna została zaprojektowana do oceny spójności danych wyjściowych modelu ze źródłem danych zastosowanych w modelu, czyli badaniem DELIVER. Walidację wewnętrzną przeprowadzono dla wszystkich modelowanych efektów zdrowotnych.

W kontekście ostatniego zdania – walidację przeprowadzono dla modelu przeżycia oraz epizodów zdarzeń, których nie sprecyzowano (czy były to zdarzenia hospitalizacji czy też wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura modelu jest skomplikowana (27 arkuszy), jednocześnie czytelna (oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, arkuszem wynikowym, analizą wrażliwości. Istotna część funkcjonalności (w tym część formuł obliczeniowych) została zaprogramowana w *Visual Basic for Applications* (VBA), co ogranicza możliwość weryfikacji strukturalnej modelu.

Analityk Agencji, podczas weryfikacji równań stwierdził wątpliwości dot. wpływu parametru skurczowego ciśnienia krwi na generowane wyniki – zgodnie z modelem parametr ten występuje wyłącznie w korygowanym równaniu dla przeżycia całkowitego - nie występuje w przypadku hospitalizacji/pilnych wizyt (inne parametry, również nieistotne statystycznie, są uwzględnione). Zmiana wyjściowej charakterystyki populacji na wartości alternatywne (100-200 mmHg) generuje nielogiczne wyniki – wartość podstawowa (128 mmHg) generuje [redacted] QALY ([redacted] LY) w przypadku obniżenia początkowego SBP do 100 mmHg uzyskane QALY=[redacted] (LY=[redacted]) natomiast dla 200 mmHg – QALY=[redacted] (LY=[redacted]). Wątpliwości budzi również brak uwzględnienia parametru w hospitalizacjach/wizytach – w przypadku występowania przełomów nadciśnieniowych (SBP>180 mmHg) częstość hospitalizacji/wizyt powinna być istotnie wyższa⁷. Należy równocześnie podkreślić, iż zależność ma charakter nieliniowy – zbyt niskie ciśnienie u pacjentów z niewydolnością serca również może wiązać się z niekorzystnym rokowaniem (Patel 2014). W opinii analityka parametr można było zaimplementować podobnie jak czas przebywania w kwartylach (poniżej i powyżej roku) lub czas od wystąpienia hospitalizacji (poniżej i powyżej 6 miesięcy), przyjmując jako wartość referencyjną wskazaną wartość podstawową – dane w badaniu były stratyfikowane według tej wartości (Solomon 2022; pierwszorzędowy PK: SBP<128 mmHg – wyniki nieistotne, SBP>128 – wyniki statystycznie istotne).

Stwierdzono dodatkowo niewłaściwą implementację kontrolki „Z RSS/bez RSS (*Home!D67*)”, która nie powoduje zmiany wariantu analizy po zastosowaniu makra „Policz” w arkuszu *PL_word*. Makro podmienia wartości z zakresu A4:B4 ww. arkusza, co uniemożliwia ponowne wykorzystanie skoroszytu do analizy podstawowej.

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (rozdział 7.7.1 oraz 14.1. AE wnioskodawcy) odnaleziono 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki analiz farmakoekonomicznych, m.in. dla analizowanego problemu decyzyjnego. Zestawienie przedstawiono w tabeli 35 AE wnioskodawcy (str. 70-71).

Zgodnie z wynikami odnalezionych publikacji stwierdzono, że wyniki zdrowotne są zbieżne z estymowanymi w modelu i przy założeniach wnioskodawcy.

⁷ Postępowanie w przypadku przełomu nadciśnieniowego opisano m.in. w <https://www.mp.pl/interna/table/B16.2.20-3>. [dostęp: 11.12.2024 r.]

Dodatkowo w ramach wyszukiwania uzupełniającego Agencji do walidacji uwzględniono trzy raporty agencji HTA (NICE 2022⁸, PBAC 2023⁹, TLV 2022¹⁰).

NICE 2022

W analizie BMJ TAG oraz NICE przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny u chorych z LVEF>40%. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stwierdzono inkrementalne QALY =0,251, inkrementalny koszt =1 885 GBP, ICUR=7 519 GBP/QALY. W przypadku analizy BMJ TAG wskazano wariant preferowany, w którym zmieniono część parametrów modelu (w szczególności HSU, usunięcie amputacji z modelu, zmiana kosztów i częstości wizyt oraz usunięcie dapagliflozyny jako współzależnej w modelu) co wpłynęło na otrzymanie wyników: inkrementalne QALY = 0,086, inkrementalne koszty = 1 974 GBP, ICUR=22 972 GBP/ICUR. Największy wpływ na zmianę wyniku miało usunięcie wpływu DAP z równań modelu związanych ze śmiertelnością. Wariant ten, jako że nie stwierdzono istotnych różnic wpływu DAP na śmiertelność z powodu CVD oraz ogólną, postanowiono przeanalizować również w ramach oszacowań własnych Agencji. Należy dodatkowo uwzględnić fakt, że w oszacowaniach dla NICE uwzględniono zarówno koszt zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i koszt pozostałych zgonów.

PBAC 2022

W analizie oceniono stosowanie dapagliflozyny u chorych z LVEF>40% w porównaniu z empagliflozyną w postaci analizy minimalizacji kosztów – przyjęto zbliżoną skuteczność leków. W ocenie uwzględniono również analizę kosztów-użyteczności na podstawie tożsamesego modelu ekonomicznego.

W oszacowaniu minimalizacji kosztów dzienny koszt terapii oboma lekami był taki sam = 1,49 AUD.

W przedstawionej CUA wskazano na ograniczenia związane z modelowaniem zgodnie ze stanami KCCQ-TSS, wskazano również na uwzględnienie nieistotnych różnic w AE oraz na wątpliwości związane z modelowaniem na danych ekstrapolowanych zamiast dostępnych. Jak wskazano dla wariantu podstawowego – inkrementalne QALY = 0,067, współczynnik ICUR mieścił się w zakresie 15-25 tys. AUD/QALY. Przyjęcie tożsamych macierzy przejść między stanami KCCQ-TSS powodowało spadek inkrementalnego QALY do 0,029 oraz wzrost ICUR o 123%, tj. do wartości między 35-45 tys. AUD/QALY. Dodatkowo wskazano na istotne różnice w ICUR po pominięciu amputacji (brak zmiany QALY, ICUR +64%, tj. do zakresu 25-35 tys. AUD/QALY).

TLV 2022

W analizie oceniono stosowanie leku w populacji z LVEF>40%. W ramach analizy przyjęto równą skuteczność względem refundowanej empagliflozyny – przeprowadzono wyłącznie porównanie kosztów. Wskazano, iż koszt stosowania obu technologii będzie równy, tj. rocznie ok. 5 100 - 5 500 koron szwedzkich, w zależności od prezentacji leku (opakowania 28 lub 98 tabletek).

Podsumowanie oceny konwergencji

Zgodnie z przedstawionymi raportami stwierdzono, że model generuje zbliżone wyniki do większości przeprowadzonych analiz farmakoekonomicznych.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki generowane w modelu z wynikami otrzymanymi w publikacji głównej do badania EMPEROR-Preserved (Anker 2021, błędnie zacytowano publikację dla EMPEROR-Reduced). Zgodnie z przedstawionym zestawieniem nie stwierdzono istotnych odchyłeń pomiędzy danymi wygenerowanymi z zastosowaniem charakterystyki i efektów leczenia (alternatywne kowariancje dla HHF, zgonów z przyczyn CVD i zgonów ogółem).

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13070820925> [dostęp: 17.12.2024 r.]

⁹ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/dapagliflozin-psd-july-2023.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]

¹⁰ https://www.tlv.se/download/18.37fe9a401884c407c3352ab0/1685365240114/bes230517_forxiga_4091-2022_underlag.pdf [dostęp: 17.12.2024 r., tłumaczenie maszynowe na język angielski z zastosowaniem DeepL]



Rysunek 10. Prognozowane odsetki vs obserwowane w badaniu EMPEROR-Preserved (AE wnioskodawcy)

Skróty: ACD: zgony z dowolnej przyczyny; CV: sercowo-naczyniowy; HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca
Linia ciągła jest 45° linią tożsamości; linia przerywana jest linią regresji; obszar zaznaczony na szaro jest 95% CI dla linii regresji.

Analitycy Agencji, w ramach oceny strukturalnej modelu i generowanych wyników z danymi zewnętrznymi przeprowadzili weryfikację wizualną wykresów *Markov trace* opracowanych na podstawie silników modelu wnioskodawcy. Dane uporządkowano od stanu najlepszego (KCCQ-TSS 4) do najgorszego (zgon z powodu CV/ zgon z innych przyczyn).



Rysunek 11. Wykres *Markov trace* dla ramienia interwencji (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Jaśniejszym kolorem oznaczono czas leczenia bez dapagliflozyny – zgonów nie stratyfikowano na czas bez dapagliflozyny

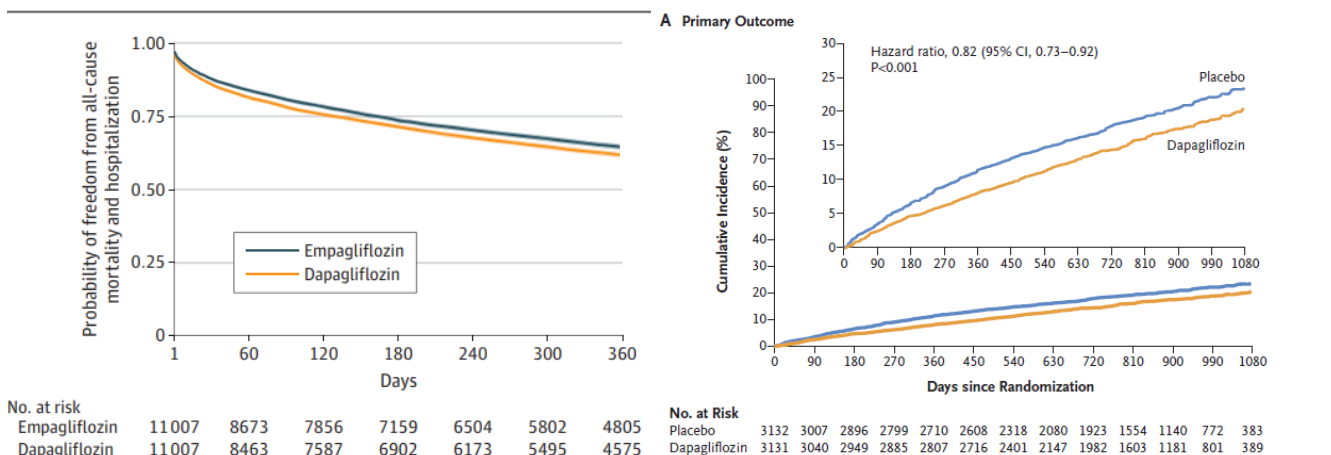


Rysunek 12. Wykres *Markov trace* dla ramienia komparatora (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Zgodnie z przedstawionymi ścieżkami modelu nie stwierdzono istotnych różnic między wielkością kohort między ramionami. Analiza przebiegu kohort wskazuje, iż najistotniejsze zmiany zachodzą w pierwszych miesiącach terapii, następnie kohorty zmieniają się w monotoniczny sposób przechodząc proporcjonalnie do stanów zgonu.

W publikacji Solomon 2022 przedstawiono wykres krzywych Kaplana Meiera dla punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) lub pilnej, nieplanowanej wizyty z powodu niewydolności serca (UHFV). Zbliżony punkt końcowy przedstawiono w publikacji Modzelewski 2024 na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, jednakże zamiast zgonu z powodu CV przedstawiono zgony ogólnie. W tabeli zbiorczej w publikacji Solomon 2022 przedstawiono również dane dla zgonów ogólnie, które można uzupełniająco nanieść na krzywe w sposób równoległy (HR=1,00). Przyjmując takie założenie – dla punktu mediany = 2,3 lata (na wykresie ok. 840 dzień) w ramieniu DAP odsetek chorych ze zdarzeniem wynosi ok. 25% vs 28,0% w ramieniu SoC (oszacowany poglądowo HR wyniósł 0,889). Wartości te są istotnie niższe niż przedstawione w publikacji Modzelewski 2024 (35,5% chorych ze zdarzeniem po 360 dniach od włączenia terapii).

Ograniczeniem danych z publikacji Modzelewski 2024 jest wielkość kohorty, która miała przeprowadzoną ocenę LVEF przed włączeniem terapii (po ok. 16% po dopasowaniu charakterystyk, w tym 1/3 z LVEF>50%). Stąd ekstrapolacja wniosków na niniejszy problem decyzyjny powinna mieć charakter poglądowy.



Rysunek 13. A) Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z dowolnej przyczyny (Modzelewski 2024) lub B) czas do pierwszej HHF lub UHFV lub zgonu z powodu CVD (Solomon 2022)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Porównanie kosztu stosowania dapagliflozyny i empagliflozyny

Poniżej przedstawiono oszacowania, w którym uwzględniono wariant bez RSS i z RSS dla dapagliflozyny oraz ceną empagliflozyny z uwzględnieniem RSS. Uwzględniono wyłącznie koszt flozyn, przyjmując brak istotnych różnic między pozostałymi kategoriami kosztowymi i brak różnic w efekcie klinicznym. W oszacowaniach przyjęto dodatkowo, że 70% chorych będzie stosowało oba leki refundowane w katalogu D2, tj. bezpłatnie u chorych powyżej 65 r.ż.

Tabela 43. Analiza minimalizacji kosztów dla porównania dapagliflozyna vs empagliflozyna (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	Ref. w kat. D2	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Perspektywa NFZ	Nie			
	Tak			
Perspektywa wspólna	-			

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami

Wykluczenie parametru związanego z leczeniem DAP z równań ryzyk zgonu

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki modelowania bez uwzględnienia interwencji w modelu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogółem (modyfikując kod w VBA, usuwając zapis dot. korekty o parametr *dap*), z uwzględnieniem RSS.

Tabela 44. Alternatywna parametryzacja modelu - brak efektu DAP na śmiertelność (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	Perspektywa	ΔQALY	ΔKoszt	ICUR
BC wnioskodawcy	NFZ			
	Wspólna			
Oszacowanie Agencji	NFZ	0,092		
	Wspólna			

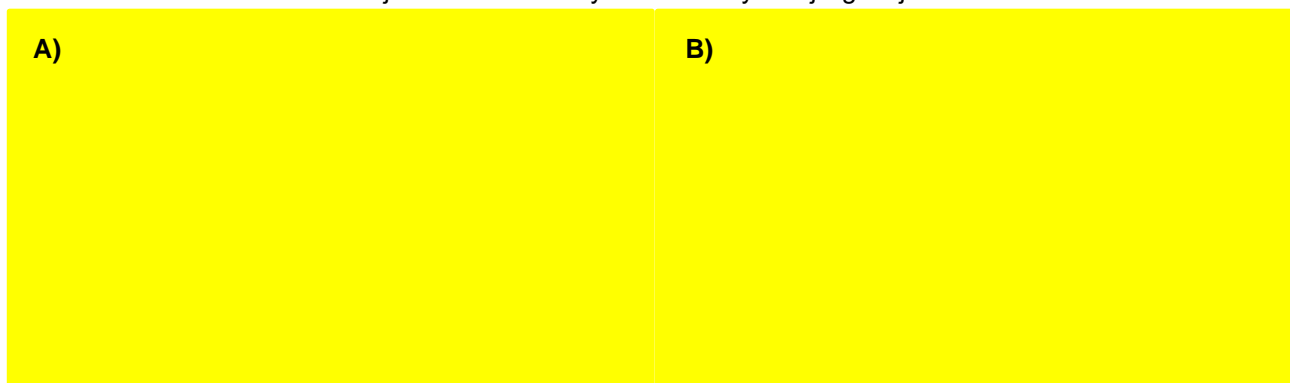
Zgodnie z ww. oszacowaniami współczynnik ICUR istotnie wzrósł – o ok. % i % względem wartości wnioskodawcy odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej. Poniżej oszacowano dodatkowo progowe ceny zbytu netto dla oszacowanego wariantu.

Tabela 45. Zestawienie cen progowych leku Forxiga (AE wnioskodawcy)

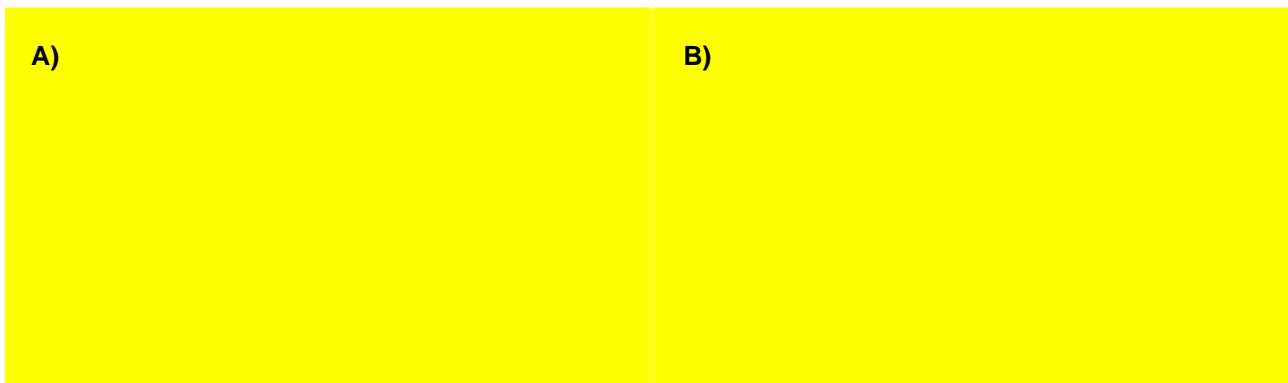
Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto [w zł/opak]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Forxiga 30 tabl. x 10 mg	* (WLF = 160,18)	

* wskazana kwota informuje, jaka musi być CZN dla płatnika publicznego aby koszt stosowania leku był równy progowi opłacalności wyłącznie dla płatnika (tj. koszt może przekraczać wysokość progę po doliczeniu dopłaty pacjenta. Należy także zaznaczyć, iż oszacowana kwota uwzględnia aktualną marżę detaliczną podstawy limitu.

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy probabilistycznej – przeprowadzono 100 symulacji dla obu perspektyw. Zgodnie z przedstawionymi wynikami centrum elipsy zawierającej 95% wyników PSA znajduje się ok. wartości QALY oszacowanej w ramach analizy deterministycznej Agencji.



Rysunek 14. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania DAP+SoC vs SoC – perspektywa NFZ (model wnioskodawcy, oszacowania Agencji)



Rysunek 15. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania DAP+SoC vs SoC – perspektywa wspólna (model wnioskodawcy, oszacowania Agencji)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (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.

Wskazania te są rozszerzeniem i modyfikacją aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny – produktu leczniczego Jardiance, tj. „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%) (Obwieszczenie MZ).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator uwzględniono aktualną standardową terapię (SoC).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent). Zaproponowano instrument podziału ryzyka:

[Redacted]

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS:
 - dla populacji ITT - 20 799 zł/QALY;
 - dla populacji z LVEF \geq 50% - 21 737 zł/QALY;
 - uwzględniając refundację 70% opakowań w katalogu D2 - 28 322 zł/QALY;
- z RSS:
 - dla populacji ITT - [Redacted] zł/QALY;
 - dla populacji z LVEF \geq 50% - [Redacted] zł/QALY;
 - uwzględniając refundację 70% opakowań w katalogu D2 - [Redacted] zł/QALY.

Przedstawione wartości znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności (217 641 zł).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – floszyny), w ramach której wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto z perspektywy wspólnej, która wyniosła – po uwzględnieniu nowego progu opłacalności – [Redacted] zł/opak.

Analiza ekonomiczna obarczona jest licznymi ograniczeniami, między innymi:

- stwierdzono wątpliwości dot. adekwatności zastosowanej struktury modelu do analizowanego problemu decyzyjnego, nie przedstawiono alternatywnego modelu opartego o klasy NYHA;
- uwzględnienie wpływu DAP na przeżycie całkowite pomimo braku istotności parametru w równaniu regresji;
- w modelu nie ma możliwości przechodzenia chorych między stanem HFpEF i HFrEF;
- przyjęto stałość efektu terapeutycznego realizowanego poprzez macierze przejść (tj. mający główny wpływ na kliniczny efekt wyrażony w QALY);
- charakterystyka początkowa populacji w badaniu, a co za tym idzie – konstrukcja równań ryzyk, bazuje na heterogenicznej populacji z różnym standardem opieki;
- ekstrapolacja danych i stałość macierzy przejść po 16 tyg. modelowania;
- przyjęte parametry użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać wartościom obserwowanym w lokalnej populacji.

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, często o niejasnym kierunku zmian.

Wyniki walidacji konwergencji wskazują na zbieżność wyników modelu z innymi publikowanymi w analizowanym problemie decyzyjnym. W przeanalizowanej treści raportów HTA wskazywano na istotne ograniczenia struktury zastosowanego modelu oraz niepewności związane z przyjętymi założeniami i zaimplementowanymi danymi.

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowe oszacowania związane z procesowanym wnioskiem dla leku Jardiance w zbliżonym wskazaniu oraz wyniki analizy pomijającej DAP w modelu przeżycia. Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami oraz po dodatkowym uwzględnieniu informacji o RSS dla produktu leczniczego Jardiance:

- z perspektywy NFZ koszt stosowania leku Forxiga jest ██████████ zł w rocznym horyzoncie;
- z perspektywy wspólnej koszt stosowania leku Forxiga jest ██████████ zł w rocznym horyzoncie

względem leku Jardiance.

W ramach analizy pozbawionej wpływu zmiennej związanej z wpływem interwencji na modele parametryczne przeżycia:

- współczynnik ICUR:
 - z perspektywy NFZ wyniósł ██████████ zł/QALY – wzrost o ██████████ % względem oszacowań wnioskodawcy,
 - z perspektywy wspólnej wyniósł ██████████ zł/QALY – wzrost o ██████████ % względem oszacowań wnioskodawcy;
- progowa CZN z perspektywy wspólnej wyniosła ██████████ zł/opak., co jest wartością o ██████████ % niższą niż wartość oszacowana przez wnioskodawcę.

Wyniki analiz wrażliwości – scenariuszy alternatywnych oraz probabilistycznej wskazywały na stabilność oszacowań – brak zmian wnioskowania.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy: ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych pacjentów 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.

Horyzont czasowy analizy: 2 lata.

Scenariusz istniejący: brak finansowania dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową >50% – chorzy leczeni dotychczasową terapią bez dapagliflozyny.

Scenariusz nowy: finansowanie dapagliflozyny w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z dotychczasową terapią – dapagliflozyna jako leczenie dodane do terapii standardowej.

Główne założenia scenariusz nowego:

- kategoria odpłatności wnioskowanego leku: [REDACTED]
- kwalifikacja do grupy limitowej wnioskowanego leku: 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny (jak w przypadku aktualnej refundacji);
- rozpowszechnienie dapagliflozyny (terapia add-on): 1. rok – [REDACTED], 2. rok – [REDACTED], wartości jak we wcześniej ocenianym wniosku refundacyjnym dla wskazania: przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Wnioskodawca przeprowadził analizę podstawową wraz z analizami scenariuszy skrajnych testujących minimalną i maksymalną liczebność populacji oraz deterministyczną analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Założenia i źródła

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono koszt dapagliflozyny (koszty terapii standardowej nie różnicują scenariuszy) oraz koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Koszty pojedynczych zdarzeń przyjęto bezpośrednio z zarządzenia NFZ, a koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca oszacowano jako średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP E50, E52 i E53G na podstawie Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ. Koszt zgonu sercowo-naczyniowego przyjęto jako koszt podstawowy grupy JGP E53G.

Szczegółowe wartości na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdz. 3.1.4, 3.5.1 i 3.5.2.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono (oprócz analizy scenariusza minimalnego i maksymalnego) jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (wariant min-max),
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych (wariant min-max),

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (min. maks liczba hospitalizacji) na podstawie wyników badania DAPA-HF oraz projektu KONS 2018.

Alternatywne wartości kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych zaczerpnięto z JGP E53G, Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ oraz Raport IIG 2017 skorygowany inflacją.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	157 785	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ – WARIANT Z RSS

Perspektywa NFZ

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania DAP w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ PLN oraz ██████████ PLN w kolejnych latach analizy.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Koszty	I rok	II rok
Istniejący, PLN	Koszty DAP		
	Koszty zdarzeń		
	Liczba zdarzeń		
	- hospitalizacja HF		
	- pilna wizyta HF		
	- zgon CV		
	Koszty łącznie		
Nowy, PLN	Koszty DAP		
	Koszty zdarzeń		
	Liczba zdarzeń		

Scenariusz	Koszty	I rok	II rok
	- hospitalizacja HF		
	- pilna wizyta HF		
	- zgon CV		
	Koszty łącznie		
Wyniki inkrementalne, PLN	Koszty DAP		
	Koszty zdarzeń		
	Liczba zdarzeń		
	- hospitalizacja HF		
	- pilna wizyta HF		
	- zgon CV		
	Koszty łącznie		

Perspektywa wspólna

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania DAP w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ PLN oraz ██████████ PLN w kolejnych latach analizy.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej.

Scenariusz	Koszty	I rok	II rok
Istniejący, PLN	Koszty DAP		
	Koszty zdarzeń		
	Liczba zdarzeń		
	- hospitalizacja HF		
	- pilna wizyta HF		
	- zgon CV		
	Koszty łącznie		
Nowy, PLN	Koszty DAP		
	Koszty zdarzeń		
	Liczba zdarzeń		
	- hospitalizacja HF		
	- pilna wizyta HF		
	- zgon CV		
	Koszty łącznie		
Wyniki inkrementalne, PLN	Koszty DAP		
	Koszty zdarzeń		
	Liczba zdarzeń		
	- hospitalizacja HF		
	- pilna wizyta HF		
	- zgon CV		
	Koszty łącznie		

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ – WARIANT BEZ RSS

Perspektywa NFZ

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania DAP w analizowanym wskazaniu wyniosą 12,5 mln PLN oraz 35,0 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Koszty	I rok	II rok
Istniejący, PLN	Koszty DAP	0	0
	Koszty zdarzeń	26 798 532	75 349 752
	Liczba zdarzeń	3 038	8 543
	- hospitalizacja HF	1 732	4 871
	- pilna wizyta HF	293	824
	- zgon CV	1 013	2 848
	Koszty łącznie	26 798 532	75 349 752
Nowy, PLN	Koszty DAP	17 594 217	49 469 869
	Koszty zdarzeń	21 668 471	60 925 496
	Liczba zdarzeń	2 469	6 941
	- hospitalizacja HF	1 342	3 772
	- pilna wizyta HF	241	679
	- zgon CV	885	2 490
	Koszty łącznie	39 262 687	110 395 365
Wyniki inkrementalne, PLN	Koszty DAP	17 594 217	49 469 869
	Koszty zdarzeń	-5 130 062	-14 424 255
	Liczba zdarzeń	-570	-1 602
	- hospitalizacja HF	-391	-1 099
	- pilna wizyta HF	-52	-145
	- zgon CV	-127	-358
	Koszty łącznie	12 464 155	35 045 613

Perspektywa wspólna

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu wyniosą 20,0 mln PLN oraz 56,2 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej.

Scenariusz	Koszty	I rok	II rok
Istniejący, PLN	Koszty DAP	0	0
	Koszty zdarzeń	26 798 532	75 349 752
	Liczba zdarzeń	3 038	8 543
	- hospitalizacja HF	1 732	4 871
	- pilna wizyta HF	293	824
	- zgon CV	1 013	2 848
	Koszty łącznie	26 798 532	75 349 752
Nowy, PLN	Koszty DAP	25 134 209	70 670 154
	Koszty zdarzeń	21 668 471	60 925 496
	Liczba zdarzeń	2 469	6 941
	- hospitalizacja HF	1 342	3 772
	- pilna wizyta HF	241	679
	- zgon CV	885	2 490
	Koszty łącznie	46 802 679	131 595 650
Wyniki inkrementalne, PLN	Koszty DAP	25 134 209	70 670 154
	Koszty zdarzeń	-5 130 062	-14 424 255
	Liczba zdarzeń	-570	-1 602

Scenariusz	Koszty	I rok	II rok
	- hospitalizacja HF	-391	-1 099
	- pilna wizyta HF	-52	-145
	- zgon CV	-127	-358
	Koszty łącznie	20 004 147	56 245 899

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych NFZ oraz rejestrów kardiologicznych, badań obserwacyjnych i randomizowanych (odsetki chorych z frakcją wyrzutową >50%, w klasie NYHA II-IV, z wysokim stężeniem NT-proBNP). Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodne z obowiązującym Obwieszczeniem MZ
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Wnioskodawca zakłada, iż dapagliflozyna nie przejmie udziałów innych leków, a będzie jedynie stanowić terapię dodaną do leków stanowiących terapię standardową. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie dapagliflozyny na podstawie wiedzy rynkowej (założenie własne). Nie przedstawiono jednak szczegółowych danych prowadzących do przyjętych udziałów, stąd nie jest możliwa jakakolwiek weryfikacja tych oszacowań.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Forxiga przyjął stosowanie dotychczasowej terapii standardowej. Należy mieć na uwadze, że empagliflozyna może w przyszłości stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla leku Forxiga, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Forxiga jest refundowana od 1 stycznia 2024 r. we wskazaniach: przewlekła niewydolność serca (PNS), cukrzyca typu 2 i przewlekłą choroba nerek. Z analizy danych udostępnionych w raportach refundacyjnych NFZ wynika, że z miesiąca na miesiąc rośnie liczba refundowanych opakowań leku Forxiga. Dane dotyczą łącznie trzech refundowanych wskazań, ale wśród nich znajduje się oceniane wskazanie – PNS. Kwota refundacji w ostatnim raportowanym okresie (miesiąc 9.) była 12-krotnie większa od kwoty raportowanej w pierwszym okresie refundacji (miesiąc 1.) Aktualnie toczy się postępowanie refundacyjne ws. leku Jardiance w zbliżonym wskazaniu, którego wynik również może mieć wpływ na sprzedaż ocenianej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie dla wariantu podstawowego, nie pokrywa jednak zapotrzebowania dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – 30% spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek Forxiga miałby być dostępny nadal w istniejącej już grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości i analizę scenariuszy skrajnych (populacja minimalna i maksymalna)

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (Rozdz. 7 BIA wnioskodawcy):



Komentarz analityków

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W toku oceny AWB wnioskodawcy Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia:



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



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

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



[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości, [REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI ANALIZY – WARIANT Z RSS

Perspektywa NFZ

Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania DAP w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w kolejnych latach analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym na [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w kolejnych latach analizy.

Zmiana liczebności populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na oszacowania miała [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa wspólna

Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w kolejnych latach analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym na [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w kolejnych latach analizy.

Zmiana liczebności populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na oszacowania miała [REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI ANALIZY – WARIANT BEZ RSS

Perspektywa NFZ

Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 6,2 mln PLN oraz 26,9 mln PLN w kolejnych latach analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym na 18,7 mln PLN oraz 43,2 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 50% w I roku i 23% w II roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe na poziomie 15,4 mln PLN oraz 43,4 mln PLN w kolejnych latach analizy obserwowano po przyjęciu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie badania DAPA-HF (wariant 1A).

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe na poziomie 11,0 mln PLN oraz 30,9 mln PLN w kolejnych latach analizy obserwowano po przyjęciu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie projektu KONS z 2018 roku (wariant 1B).

Perspektywa wspólna

Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 10,0 mln PLN oraz 43,1 mln PLN w kolejnych latach analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym na 30,0 mln PLN oraz 69,4 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 50% w I roku i 23% w II roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe na poziomie 23,0 mln PLN oraz 64,6 mln PLN w kolejnych latach analizy obserwowano po przyjęciu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie badania DAPA-HF (wariant 1A).

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe na poziomie 18,5 mln PLN oraz 52,1 mln PLN w kolejnych latach analizy obserwowano po przyjęciu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie projektu KONS z 2018 roku (wariant 1B).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych pacjentów 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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy uwzględniającymi RSS, podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Forxiga będzie wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy NFZ o [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w kolejnych latach analizy, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) o [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w kolejnych latach analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją spowoduje wzrost kosztów po stronie pacjentów – wnioskowany lek będzie stanowił terapię dodaną do dotychczas stosowanej terapii standardowej, a pacjent będzie ponosił częściowo koszty wnioskowanego leku wynikające ze współpłacenia.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na oszacowania miała przyjęcie [REDACTED]

W analizie wrażliwości, [REDACTED]

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

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

Warto też zwrócić uwagę, iż równolegle toczy się postępowanie refundacyjne produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. W związku z powyższym, empagliflozyna jako przedstawiciel tej samej grupy leków – flozyn w przyszłości może stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla leku Forxiga, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.12.2024 r. przy zastosowaniu słów „dapagliflozin/e”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych, w których zwraca się głównie uwagę na redukcję liczby hospitalizacji z powodu HF. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Przewlekła niewydolność serca.	NICE rekomenduje dapagliflozynę jako opcję leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Obecne standardowe leczenie niewydolności serca z zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową obejmuje diuretyki pętlowe i leczenie innych schorzeń obecnych u chorego. Łagodzą one objawy, ale nie zmniejszają liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Dowody z badań klinicznych wskazują, że dapagliflozyna w skojarzeniu ze standardową opieką (SoC) zmniejsza łączne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub prawdopodobieństwo pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z placebo w skojarzeniu z SoC. Dowody sugerują, że dapagliflozyna może zmniejszać ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych. Oszacowania efektywności kosztowej są poniżej progu, uważanego przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
SMC 2023	Przewlekła niewydolność serca.	SMC rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. <u>Uzasadnienie:</u> Dapagliflozyna stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie terapeutycznej inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i).
NCPE 2023	Przewlekła niewydolność serca.	NCPE rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. <u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia na stronie NCPE.ie. Rekomendacja powstała w oparciu o analizę typu Rapid Review. Nie jest wymagane przeprowadzenie pełnej oceny HTA.
HAS 2023	Przewlekła niewydolność serca.	HAS rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. <u>Uzasadnienie:</u> Niewielka poprawa kliniczna (ASMR IV) m. in. na bazie wyników badania DELIVER i częściowo zaspokojonej potrzeby medycznej pacjentów z nieznacznie obniżonym LVEF
ZIN 2023	Przewlekła niewydolność serca.	NHCI rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową >40% u dorosłych chorych. <u>Uzasadnienie:</u> Dapagliflozyna redukuje liczbę hospitalizacji z powodu HF, jednak nie ma wpływu na śmiertelność czy jakość życia.
G-BA 2023	Przewlekła niewydolność serca.	G-BA rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową HFpEF (LVEF>50%) oraz nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową HFmrEF (LVEF 40 - 49%)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<u>Uzasadnienie:</u> Niewielka dodatkowa korzyść
PBAC 2023	Przewlekła niewydolność serca.	PBAC rekomenduje rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny o wskazanie dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznał, że dapagliflozyna nie jest gorsza od głównego komparatora - empagliflozyny, pod względem porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa. Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia w wykazie opierało się na ocenie, że efektywność kosztowa dapagliflozyny byłaby akceptowalna, gdyby zredukowano jej koszty w porównaniu z empagliflozyną, dla której wydano pozytywną rekomendację w tym wskazaniu w grudniu 2022 r.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.10.2024 r., znak PLR.4500.3531.2024.3.DŻY (data wpływu do AOTMiT 10.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z 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

Wnioskowane wskazanie stanowi modyfikację i rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego o chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) powyżej 50%.

Oceniany lek miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej obejmującej empagliflozynę i dapagliflozynę. Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD10: I50)

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

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

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

W HFpEF roczną śmiertelność szacuje się na 5-8%. W związku z licznymi chorobami współistniejącymi chorzy z HFpEF są częściej hospitalizowani i częściej umierają z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Nagły zgon sercowy jest przyczyną ~64% zgonów chorych z PNS w II klasie NYHA, ~59% zgonów chorych w III klasie NYHA i ~33% w razie IV klasy NYHA.

Alternatywne technologie medyczne

Lek Forxiga miałby stanowić terapię dodaną (*add-on*) do dotychczasowego leczenia standardowego. Jako komparator wnioskodawca przyjął terapię standardową (+ placebo) stosowaną w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Do terapii standardowej zaliczono grupy leków kontrolujące objawy choroby – diuretyki, beta-blokery, MRA, ACEI, ARB, ARNI oraz terapię chorób współistniejących.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy wnioskodawcy była analiza 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 ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

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

objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Populacja tego badania jest szersza od wnioskowanej w zakresie zdefiniowanego poziomu LVEF. Wyniki dla większości punktów końcowych raportowane są jedynie w pełnej populacji badania, bez wyróżnienia populacji z LVEF $\geq 50\%$, co stanowi główne ograniczenie analizy.

Analiza skuteczności

Zgodnie z wynikami badania DELIVER zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (I rzędowy punkt końcowy): pogorszenie HF (niewydolności serca) (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej o 18% (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92]). W badaniu DELIVER przeprowadzono ocenę złożonego punktu końcowego w podgrupach chorych w zależności m.in. od poziomu LVEF (grupy: $\leq 49\%$, 50-59%, $\geq 60\%$). Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były istotne statystycznie na korzyść leku w zarówno w grupie LVEF 50-59% jak i LVEF $\geq 60\%$, redukcja ryzyka wystąpienia punktu końcowego wyniosła odpowiednio HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,97); HR=0,78 (95%CI: 0,62; 0,98). Wynik dla populacji łącznej LVEF $>50\%$ również wskazano istotną różnicę na korzyść dapagliflozyny względem placebo, OR=0,77 (95%CI: 0,66; 0,91), (na podstawie przeglądu systematycznego Lou 2022).

Zastosowanie DAPA w pełnej populacji badania (LVEF $>40\%$) w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,3 roku (mediana) nie wiązało się z IS różnicą w zakresie ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,94 [95%CI: 0,83; 1,07]) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,05]).

Ponadto zastosowanie DAPA w analizowanym okresie (mediana 2,3 roku) w pełnej populacji badania (LVEF $>40\%$) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21% (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91]), jak również z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 23% (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89]). W zakresie pilnej wizyty HF nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

W badaniu DELIVER oceniono jakość życia z zastosowaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Wyniki badania w pełnej populacji badania (LVEF $>40\%$) wskazują, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z uzyskaniem IS korzyści w zakresie takich domen jak: *Total Symptom Score* (MD=2,4 [95%CI: 1,5; 3,3]), *Physical Limitation Score* (MD=1,9 [95%CI: 0,9; 3,0]), *Clinical Summary Score* (MD=2,3 [95%CI: 1,5; 3,2]), *Overall Summary Score* (MD=2,1 [95%CI: 1,3; 2,9]), jak również w zakresie wartości wyjściowej uzyskanej po 8 miesiącach (1,11 [95%CI: 1,03; 1,21]) oraz wartości wyjściowej uzyskanej po 8 miesiącach u chorych żywych (MD=2,4 [95%CI: 1,5; 3,4]). Niemniej ww. różnice nie są istotne klinicznie¹¹.

W publikacji Kosiborod 2023 przeprowadzono ocenę zmianę wyniku wg KCCQ-TSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score*) po 8 miesiącach względem wartości wyjściowej w podgrupach chorych m.in. w zależności od poziomu LVEF (grupy: $\leq 49\%$, 50-59%, $\geq 60\%$). Zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA w porównaniu do PLC było związane z korzyścią w grupie LVEF $\geq 60\%$ (MD=3,0 pkt. [95%CI: 1,0; 4,9]), oraz w grupie LVEF 50-59% (MD=1,5 pkt. [95%CI: -0,1; 3,1]). W obu przypadkach różnica między grupami nie była istotna klinicznie.

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa zastosowanie DAPA vs PLC w okresie obserwacji 2,3 roku (mediana) w pełnej populacji badania (LVEF $>40\%$) wiązało się z IS mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodujących pominięcie dawki łącznie (OR= 0,86 [95%CI: 0,75; 0,99]) granica istotności statystycznej). W zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: poważne zdarzenia niepożądane,

¹¹Zmiana wyniku o 5 punktów uznawana jest za istotną klinicznie

zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Ponadto wyniki badania DELIVER wskazują, że w grupie stosującej DAPA IS częściej obserwowano zachorowania na COVID-19 w porównaniu z PLC (OR=1,27 [95%CI: 1,01; 1,61]), natomiast zastoinowa niewydolność serca występowała z IS mniejszą częstością w ramieniu DAPA w porównaniu z ramieniem PLC (OR=0,69 (95%CI: 0,48; 0,996)). Ponadto niewydolność serca występowała z IS (w zakresie RD) większą częstością w ramieniu PLC w porównaniu z ramieniem DAPA (RD=-0,03 [95%CI: -0,04; -0,01]). Parametr OR dla punktu końcowego niewydolność serca nie osiągnął progu istotności statystycznej ($p>0,05$). W zakresie pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Analiza efektywności praktycznej

W badaniu Riaz 2023 hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz niezależnie od przyczyny wystąpiła odpowiednio u 65 (7,4%) i 334 (37,9%) pacjentów leczonych dapagliflozyną. Surowe wskaźniki częstości występowania hospitalizacji z powodu HF oraz niezależnie od przyczyny wyniosły odpowiednio 0,63 i 3,63 na 100 pacjento-miesiący.

W badaniu Riaz 2024 złożony punkt końcowy (infekcja dróg moczowych lub infekcji narządów płciowych) wystąpił u 24 (5,7%) pacjentów w grupie dapagliflozyny. Infekcję dróg moczowych odnotowano u 20 (4,7%) pacjentów, a infekcję narządów płciowych u 6 (1,4%) pacjentów. Surowe wskaźniki częstości występowania tych zdarzeń wyniosły odpowiednio 0,5, 0,41 i 0,12 na 100 pacjento-miesiący.

Zestawienie danych Forxiga (dapagliflozyna) vs Jardiance (empagliflozyna)

W związku z ocenianiem przez Agencję również wniosku dotyczącego rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w PNS, wniosek dla empagliflozyny i przedmiotowy wniosek dla dapagliflozyny wiążą się z refundacją flozyn u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w pełnym spektrum LVEF.

W związku z powyższym, ponieważ leki te mogą stanowić potencjalne komparatory dla siebie w rozdz. 4.3. przedstawiono analizę badań rejestracyjnych dla produktów Forxiga (dapagliflozyna, badanie DELIVER) oraz Jardiance (empagliflozyna, badanie EMPEROR).

Zgodnie z zestawieniem danych kryteria włączenia do badań DELIVER i EMPEROR różnią się. Główne różnice odnotowano w zakresie wieku pacjentów w czasie kwalifikacji: w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów od 40 r.ż., a w badaniu EMPEROR od 18 r.ż. Niemniej pomimo powyższych różnic należy zaznaczyć, iż średnia wieku pacjentów w badaniach jest zbliżona. Dodatkowo dowody strukturalnej choroby serca były obligatoryjnym warunkiem kwalifikacji w badaniu dla DAPA, natomiast w badaniu dla EMPA było kryterium zamiennym (i/lub) z udokumentowaną hospitalizacją HF w ostatnich 12 miesiącach, w efekcie czego, nie wszyscy pacjenci a badaniu EMPEROR mieli strukturalną chorobę serca (LVH u 10%, zmiany lewego przedsionka 82%). Ponadto do badania EMPEROR kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP >900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków; podczas gdy w badaniu DELIVER kwalifikowano pacjentów z poziomem NT-proBNP ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków. Mediana stężenia NT-proBNP pomiędzy badaniami różniła się nieznacznie (DELIVER vs EMPEROR: 1011,0 pg/ml vs 994,0 pg/ml). W obu badaniach włączano pacjentów z LVEF >40%. Odsetki pacjentów zaliczanych do poszczególnych zakresów LVEF również wydają się podobne.

Wyniki obydwu badań wskazują, że zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo zarówno w pełnej populacji badania (>40% LVEF) jak i dla populacji LVEF $\geq 50\%$. W zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAPA/EMPA w porównaniu z placebo w pełnej populacji badania (wyniki dla populacji dla subpopulacji LVEF $\geq 50\%$ w zakresie zgonów są dostępne tylko dla EMPA, jednak również nie wykazano IS różnicy). Szczegółowe porównanie przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizie dodatkowo przedstawiono wyniki porównania DAPA vs EMPA z włączonych do głównej AKL wnioskodawcy badań efektywności praktycznej – Riaz 2023 oraz Riaz 2024 (w badaniach tych porównywano między sobą trzy SGLT2i – DAPA, EMPA i kanagliflozynę). W badaniu Riaz 2023 grupie DAPA w porównaniu z empagliflozyną istotnie częściej występowały hospitalizacje HF (HR=1,50 [95%CI: 1,09; 2,07]), natomiast nie było różnicy między grupami w zakresie hospitalizacji niezależnie od przyczyny (HR=1,05 [95%CI: 0,92; 1,20]). W badaniu Riaz 2024 wnioskowano o braku istotnych różnic w częstości występowania infekcji dróg moczowych oraz narządów płacowych między stosowanymi inhibitorami SGLT2.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (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.

Wskazania te są rozszerzeniem i modyfikacją aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny – produktu leczniczego Jardiance, tj. „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%) (Obwieszczenie MZ).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator uwzględniono aktualną standardową terapię (SoC).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent). Zaproponowano instrument podziału ryzyka:

[REDAKTED]

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS:
 - dla populacji ITT - 20 799 zł/QALY;
 - dla populacji z LVEF $\geq 50\%$ - 21 737 zł/QALY;
 - uwzględniając refundację 70% opakowań w katalogu D2 - 28 322 zł/QALY;
- z RSS:
 - dla populacji ITT - [REDAKTED] zł/QALY;
 - dla populacji z LVEF $\geq 50\%$ - [REDAKTED] zł/QALY;
 - uwzględniając refundację 70% opakowań w katalogu D2 - [REDAKTED] zł/QALY.

Przedstawione wartości znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności (217 641 zł).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny), w ramach której wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto z perspektywy wspólnej, która wyniosła – po uwzględnieniu nowego progu opłacalności – [REDAKTED] zł/opak.

Analiza ekonomiczna obarczona jest licznymi ograniczeniami, między innymi:

- stwierdzono wątpliwości dot. adekwatności zastosowanej struktury modelu do analizowanego problemu decyzyjnego, nie przedstawiono alternatywnego modelu opartego o klasy NYHA;
- uwzględnienie wpływu DAP na przeżycie całkowite pomimo braku istotności parametru w równaniu regresji;
- w modelu nie ma możliwości przechodzenia chorych między stanem HFpEF i HFrEF;
- przyjęto stałość efektu terapeutycznego realizowanego poprzez macierze przejść (tj. mający główny wpływ na kliniczny efekt wyrażony w QALY);
- charakterystyka początkowa populacji w badaniu, a co za tym idzie – konstrukcja równań ryzyk, bazuje na heterogenicznej populacji z różnym standardem opieki;
- ekstrapolacja danych i stałość macierzy przejść po 16 tyg. modelowania;
- przyjęte parametry użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać wartościom obserwowanym w lokalnej populacji.

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, często o niejasnym kierunku zmian.

Wyniki walidacji konwergencji wskazują na zbieżność wyników modelu z innymi publikowanymi w analizowanym problemie decyzyjnym. W przeanalizowanej treści raportów HTA wskazywano na istotne ograniczenia struktury zastosowanego modelu oraz niepewności związane z przyjętymi założeniami i zaimplementowanymi danymi.

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowe oszacowania związane z procesowanym wnioskiem dla leku Jardiance w zbliżonym wskazaniu oraz wyniki analizy pomijającej DAP w modelu przeżycia.

Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami oraz po dodatkowym uwzględnieniu informacji o RSS dla produktu leczniczego Jardiance:

- z perspektywy NFZ koszt stosowania leku Forxiga jest [] zł w rocznym horyzoncie;
- z perspektywy wspólnej koszt stosowania leku Forxiga jest [] zł w rocznym horyzoncie;

względem leku Jardiance.

W ramach analizy pozbawionej wpływu zmiennej związanej z wpływem interwencji na modele parametryczne przeżycia:

- współczynnik ICUR:
 - z perspektywy NFZ wyniósł [] zł/QALY – wzrost o []% względem oszacowań wnioskodawcy;
 - z perspektywy wspólnej wyniósł [] zł/QALY – wzrost o []% względem oszacowań wnioskodawcy;
- progowa CZN z perspektywy wspólnej wyniosła [] zł/opak., co jest wartością o []% niższą niż wartość oszacowana przez wnioskodawcę.

Wyniki analiz wrażliwości – scenariuszy alternatywnych oraz probabilistycznej wskazywały na stabilność oszacowań – brak zmian wnioskowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność pacjentów w scenariuszu nowym wyniesie [] pacjentów w 1. roku analizy i [] pacjentów w 2. roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej – wariant z RSS

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania DAP w analizowanym wskazaniu wyniosą [] PLN oraz [] PLN w kolejnych latach analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej związane z wprowadzeniem finansowania DAP w analizowanym wskazaniu wyniosą [] PLN oraz [] PLN w kolejnych latach analizy.

Wyniki analizy podstawowej – wariant bez RSS

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania DAP w analizowanym wskazaniu wyniosą 12,5 mln PLN oraz 35,0 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej związane z wprowadzeniem finansowania dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu wyniosą 20,0 mln PLN oraz 56,2 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych, zalecających stosowanie dapagliflozyny w analizowanej populacji: NICE 2023, SMC 2023, NCPE 2023, HAS 2023, ZIN 2023, G-BA 2023 i PBAC 2023. Wszystkie rekomendacje wskazują na możliwość zastosowania dapagliflozyny u dorosłych pacjentów z PNS z frakcją wyrzutową >40%.

Uwagi dodatkowe

MZ zwróciło się do Agencji z dodatkową prośbą dotyczącą propozycji ujednoczonego wskazania dla empagliflozyny i dapagliflozyny.

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

Obecnie wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga obejmuje leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z 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

Natomiast produkt leczniczy Jardiance jest obecnie przedmiotem postępowania refundacyjnego w zbliżonym wskazaniu, tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Analizując brzmienie powyższych wskazań należy wskazać, iż główną różnicę pomiędzy wskazaniami stanowi odniesienie się do: przerostu lewej komory serca lub powiększenia lewego przedsionka, stężenia NT-proBNP ml

≥600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków oraz uprzedniego zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

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

Wyniki obydwu badań wskazują, że zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo zarówno w pełnej populacji badania (>40% LVEF) jak i dla populacji LVEF ≥50%. W zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAP/EMP w porównaniu z placebo w pełnej populacji badania (wyniki dla populacji dla subpopulacji LVEF ≥50% w zakresie zgonów są dostępne tylko dla EMP, jednak również nie wykazano IS różnicy).

Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną (LVEF >50%) frakcją wyrzutową lewej komory serca nie różnicują terapii w zależności od stężenia NT-proBNP, występowania choroby strukturalnej serca czy uprzedniego zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

Szczegółowa analizę zagadnienia przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Charakterystyka badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).</p> <p>Uzasadnienie: Stwierdzono braki w ww. zakresie (np. czas do wystąpienia zdarzenia, pomiary eGFR, stan ocena EQ-5D-5L, i in. opisane w protokole badania).</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>„W Analizie klinicznej zostały opisane wszystkie punkty końcowe, których wyniki zostały przedstawiono w materiałach opublikowanych. Wyniki w zakresie zmiany eGFR (z wybranymi pomiarami w czasie) zostały przedstawione w rozdz. 5.8 Analizy klinicznej.</p> <p>Zgodnie z zapisami w protokole badania ocena EQ-5D-5L została przeprowadzona na potrzeby modelu ekonomicznego. Specyficzne dane źródłowe dotyczące oceny jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D uzyskano z raportu z badania klinicznego i załączono do niniejszego opracowania (dane nieopublikowane; plik: „DELIVER_CSR_EQ-5D-5L”). Załączone dane zostały wykorzystane do modelowania użyteczność stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym.</p> <p>Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej wg kwestionariusza KCCQ, tj. kwestionariusza do oceny stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością serca, przedstawione rozdz. 5.9 Analizy klinicznej.”</p>	NIE	<p><u>W tabelarycznej charakterystyce badań włączonych do przeglądu nie uwzględniono <u>wszystkich parametrów</u> podlegających ocenie w badaniu (tabela 14, rozdz. 4.2.5. analizy klinicznej wnioskodawcy).</u></p> <p>Przytoczony w wykazie niezgodności protokół badania, w którym wymieniono parametry oceniane w badaniu stanowi materiał opublikowany – załącznik do publikacji Solomon 2022.</p> <p>Przytoczony przez wnioskodawcę punkt końcowy dot. eGFR nie został uwzględniony w ww. charakterystyce badania (tabela 14, rozdz. 4.2.5. analizy klinicznej wnioskodawcy), mimo, że punkt końcowy był zaplanowany do oceny w protokole badania i przedstawiono jego wyniki w analizie. Również nie uwzględniono w ww. charakterystyce tabelarycznej innych parametrów ocenianych w badaniu, jak m.in. wspomniana ocena EQ-5D-5L – rozporządzenie wskazuje na wykazanie wszystkich parametrów, nie ograniczając do punktów końcowych, których wyniki opublikowano.</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Addo 2024 Addo B, Agyeman W, Ibrahim S, Berchie P. Dapagliflozin in Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis on Functional Capacity, Symptoms, and Safety Outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2024; 24(6):753-773
- Anker 2020 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392. DOI:10.1002/ejhf.2064
- Anker 2021 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
- Kosiborod 2023 Kosiborod MN, Bhatt AS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(5):460-473.
- Lou 2022 Lou Y, Yang Q, Zhang W, Yu Y, Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2022; 23(11): 374
- Mc Causland 2023 Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Jan 1;8(1):56-65. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2798233>
- Riaz 2023 Riaz M., Smith S.M., Dietrich E.A., Winchester D.E., Guo J., Park H. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2023; 43(10): 1024-1031
- Riaz 2024 Riaz M., Smith S., Winchester D.E., Guo J., Dietrich E., Park H. Comparative Genitourinary Safety of in-Class Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors Among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Value in Health* 2024; 27(S22):6
- Solomon 2022 Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-98.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC 2023 Desai AS, Lam CSP, McMurray JJV, Redfield MM. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Practical Guidance for Clinicians.* *J Am Coll Cardiol HF* 2023;11:619–636 doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.011
- AHA/ACC/HFSA 2022 Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
- ESC 2021 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021, 42: 3599-3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- ESC 2023 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023, 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- G-BA 2023 Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII und XIIa: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). <https://www.g-ba.de/beschluesse/6127/> [dostęp: 11.12.2024 r.]
Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII und XIIa: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) – Kombinationstherapie. <https://www.g-ba.de/beschluesse/6281/> [dostęp: 11.12.2024 r.]
- HAS 2023 Haute Autorité De Santé. FORXIGA (dapagliflozine). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg [dostęp: 11.12.2024 r.]
- NCPE 2023 National Centre for Pharmacoeconomics. Dapagliflozin (Forxiga®). HTA ID: 23065. <https://www.ncpe.ie/dapagliflozin-forxiga-hta-id-23065/> [dostęp: 11.12.2024 r.]
- NICE 2023 Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction Technology appraisal guidance. Published: 21 June 2023. www.nice.org.uk/guidance/ta902 [dostęp: 11.12.2024 r.]
- PBAC 2023 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/dapagliflozin-psd-july-2023.pdf> [dostęp: 11.12.2024 r.]
- PTK 2022 Jędrusik P, Nessler J, Rubiś P, Stolarz-Skrzypek K, Undas A. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2022
- PTK 2023 Jędrusik P, Nessler J, Rubiś P, Stolarz-Skrzypek K, Undas A. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca — rok 2023. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 2-23; 81 (Supp. II): Zeszyty Edukacyjne. *Kardiologia Polska* 2/2023.

SMC 2023	Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga). SMC2577. 07 August 2023. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-abb-smc2577/ [dostęp: 11.12.2024 r.]
ZIN 2023	Zorginstituut Nederland. National Health Care Institute (NHI). Dapagliflozine (Forxiga®). https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/05/23/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden [dostęp: 11.12.2024 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (29.10.2024)
FDA 2021	https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu: 04.12.2024)
FDA label	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/202293s031lbl.pdf (data dostępu: 12.12.2024)
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Polish Archives of Internal Medicine. 2021;131(5):484-6
Komunikaty URPL	09.07.2015: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-kwasicy-ke-tonowej 23.03.2016: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy 10.03.2024: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/uzupe%C5%82nione-zalecenia-dotycz%C4%85ce-ryzyka-cukrzycowej-kwasicy-ke-tonowej-podczas-leczenia-inhibitorami 23.01.2019: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/stosowanie-inhibitor%C3%B3w-kotransportera-sodowo-glukozowego-2-sglt2-ryzyko-zgorzeli-fourmiera-0 (data dostępu: 04.12.2024)
Modzelewski 2024	Modzelewski KL, Pipilas A, Bosch NA. Comparative Outcomes of Empagliflozin do Dapagliflozin in Patients with Heart Failure. JAMA Network Open. 2024;7(5):e249305
Patel 2014	Patel PA, Heizer G, O'Connor CM, Schulte PJ, Dickstein K, et al. Hypotension During Hospitalization for Acute Heart Failure Is Independently Associated With 30-Day Mortality: Findings from ASCEND-HF. Circulation: Heart Failure. 2014;7(6):918-25
PRAC 2024	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf (data dostępu: 04.12.2024)
URPL 2021	https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/forxiga%E2%84%A2-dapagliflozyna-5-mg-%E2%80%93-usuni%C4%99cie-wskazania-do-stosowania-w-cukrzycy-typu-1-0 (data dostępu: 12.12.2024)

13. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 55. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 19.11.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#24	Search: #10 or #20 Filters: English, Polish, from 2024/6/1 - 2024/11/19	30
#23	Search: #10 or #20 Filters: English, from 2024/6/1 - 2024/11/19	30
#22	Search: #10 or #20 Filters: from 2024/6/1 - 2024/11/19	31
#21	Search: #10 or #20	253
#20	Search: #3 and #6 and #7 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	118
#8	Search: #3 and #6 and #7	315
#10	Search: #8 and #9	246
#9	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract]	11 553 099
#7	Search: reduced[Title/Abstract] OR preserved[Title/Abstract]	2 181 324
#6	Search: #4 or #5	172 430
#5	Search: "heart failure"[MeSH Terms]	156 992
#4	Search: heart failure[Title]	94 943
#3	Search: #1 or #2	2 256
#2	Search: "dapagliflozin"[Supplementary Concept]	1 826
#1	Search: dapagliflozin[Title]	1 766

Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 19.11.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(dapagliflozin):ti (Word variations have been searched)	1 812
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	1 812
#4	(heart failure):ti (Word variations have been searched)	18 635
#5	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14 855
#6	#4 or #5	23 029
#7	(reduced OR preserved):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	423 539
#8	#3 and #6 and #7 with Cochrane Library publication date Between Jun 2024 and Nov 2024	21

Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 19.11.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	dapagliflozin.kf,kw,ti.	3 773
2	exp dapagliflozin/	10 247
3	1 or 2	10 476
4	heart failure.kf,kw,ti.	177 355
5	exp heart failure/	651 204
6	4 or 5	663 400
7	(reduced or preserved).ab,kf,kw,ti.	2 506 502
8	3 and 6 and 7	1 463
9	(trial or study or systematic or metaanalysis or meta-analysis).ab,kf,kw,ti.	13 789 640
10	8 and 9	937
11	limit 8 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	359
12	limit 8 to (meta analysis or "systematic review")	224
13	10 or 11 or 12	994
14	limit 13 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review"))	751
15	limit 14 to dd=20240601-20241119	33